



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE  
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”; ESTUDIO RETROSPECTIVO A CINCO  
AÑOS.**

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA  
REUMATOLOGIA

PRESENTA:  
GUILLERMO OSMAR POOL VALDA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
DR. JAIME HADID SMEKE

Ciudad universitaria, Cd. Mx. 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>INDICE.</b>	
<b>Portada de trabajo</b>	Página 1
<b>Indice</b>	2
<b>1. Resumen</b>	3
<b>2. Introducción</b>	4
<b>3. Abreviaturas</b>	4
<b>4. Marco Teórico</b>	6
<b>5. Planteamiento del problema</b>	12
<b>6. Justificación</b>	13
<b>7. Hipótesis</b>	13
<b>8. Objetivos</b>	13
<b>9. Metodología de la Investigación</b>	13
Diseño y tipo de estudio	13
Población de estudio	13
Universo de trabajo	14
Tiempo de ejecución	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Metodología para el cálculo de la muestra y tamaño de la muestra	14
Descripción operacional de variables	16
Técnicas y procedimientos a emplear	18
Procesamiento y análisis estadístico	18
<b>10. Resultados</b>	19
<b>11. Análisis y conclusiones</b>	50
<b>12. Referencias bibliográficas</b>	51

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Denosumab y Ácido Zoledrónico, dos fármacos parenterales utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopaúsicas; ambos han demostrado en estudios aleatorizados, reducir la incidencia de fracturas (vertebrales, de cadera y no vertebrales). Sin embargo, pocos estudios se han realizado para valorar su eficacia en nuestra población.

**Objetivos:** Determinar la eficacia y seguridad de Denosumab y Ácido Zoledrónico en el tratamiento de osteoporosis en mujeres post Menopaúsicas con Artritis Reumatoide.

**Materiales y métodos.** Estudio longitudinal retrospectivo. Se captaron 49 pacientes post-menopáusicas con Artritis Reumatoide, que padecían de Osteoporosis documentada mediante Densitometría Osea (DMO). Un grupo recibió Ácido Zoledrónico y otro Denosumab. Seguimiento retrospectivo de las DMO de ambos grupos durante 48 meses.

**Resultados.** En el caso del grupo tratado con Ácido Zoledrónico, el porcentaje de reducción en T-score de columna fue de 19.19 %; para el grupo Denosumab de 45.91%. Anova permitió inferir una relativa significancia estadística ( $p= 0.094757$ ). En el T-score de CADERA, en el grupo tratado con Ácido Zoledrónico, el porcentaje de reducción fue de estadística en ésta comparación ( $p= 0.140987$ ). Se reportaron eventos adversos en 7 pacientes del grupo de Ácido Zoledrónico (cuadro pseudogripal) y 1 en Denosumab (osteonecrosis mandibular).

**Conclusiones.** Denosumab presentó mayor disminución en los porcentajes de DMO de los pacientes, lo que podría relacionarse a una mayor protección del riesgo de fracturas osteoporóticas. Ambos grupos mostraron adecuado perfil de seguridad.

## 2. INTRODUCCIÓN.

El proceso de regulación del Calcio se encuentra en un estado de equilibrio para su disposición y uso biológico, cuando existe un desbalance inclinado hacia el uso o una dificultad para el almacenamiento existe un proceso que conocemos como osteoporosis, este consiste en una desmineralización progresiva de los huesos, con una presentación clínica tal como la aparición de fracturas que en circunstancias normales no aparecerían (1).

Los pacientes con procesos inflamatorios crónicos, como la Artritis Reumatoide, presentan un riesgo incrementado como resultado de las complicaciones de la misma, de presentar una mineralización baja. Este fenómeno se puede explicar por la liberación continua de factores de inflamación, que por diversas vías activan a las células superespecializadas, los osteoclastos, que alteran el balance en la disposición del Calcio en el organismo. (2).

La importancia clínica de la osteoporosis deriva del desarrollo de fracturas vertebrales y de cadera. Hasta el 50% de las pacientes con AR presentan algún grado de osteoporosis. (2)

Actualmente las terapias farmacológicas más comúnmente utilizadas son los fármacos anti-resortivos (bifosfonatos), factores anabólicos (hormona paratiroidea), suplementos de calcio y promotores de la mineralización ósea (3). Los bifosfonatos como el ácido zoledrónico, actualmente están recomendados como la terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis debido a su capacidad para inhibir la actividad resortiva de los osteoclastos en términos de número y función, y por lo tanto estos pueden reducir significativamente el riesgo de fracturas asociadas a osteoporosis (3).

Denosumab el primer agente biológico autorizado para el tratamiento de la osteoporosis, cuyo mecanismo difiere del de los bifosfonatos, siendo este un anticuerpo monoclonal que impide la unión del receptor activador del factor nuclear Kappa beta (RANK) con su ligando RANKL (3). RANKL es un mediador importante en la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos (3).

Existen pocos estudios encontrados en la literatura que comparen la eficacia de ambos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide en nuestra población. Mencionamos un estudio: en una publicación del año 2017, Man-kyon choi, et al, con una corte de paciente mayores de 50 años, compararon la eficacia de Ácido Zoledrónico vs Denosumab, reclutando 2760 con Denosumab y 5210 con Ácido Zoledrónico, los desenlaces de interés fueron: a) infecciones serias, b) desarrollo de eventos cardiovasculares, c) fractura osteoporótica no vertebral. Entre los resultados, Ácido Zoledrónico no estuvo asociado con incremento en infecciones serias (HR 0.81, 95% de intervalo de confianza, IC 0.55-1.21) o enfermedad cardiovascular con (HR 1.11 IC 95% 0.60-2.03), el riesgo de fractura osteoporótica fue similar en ambos grupos HR 1.21 95% IC 0.84-1.73. Este estudio demostró que ambos, Ácido Zoledrónico y Denosumab son comparables en relación a sus eventos adversos y su eficacia (4).

En el siguiente trabajo trataremos de determinar la eficacia en un estudio retrospectivo de ambos tratamientos más populares en la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de AR, el Denosumab y el ácido Zoledrónico, en un seguimiento a cinco

años donde compararemos los resultados de pruebas de densitometría ósea, así como haremos una descripción de los eventos adversos reportados durante este tiempo.

### **3. ABREVIATURAS**

AZ- Acido Zolendronico

Dmb- Denosumab

DMO- Densitometria Ósea

PTH- Paratohormona

25OHD- 25-Hidroxi vitamina-D

AR- Artritis Reumatoide

OP- Osteoporosis

OB- Osteoblasto

OC- Osteoclasto

RANK- Receptor Activador Nuclear Kappa B

RANKL- Ligando del Receptor Activador Nuclear Kappa B

VDR- Receptor de la Vitamina D

DE- Desviación Estandar

## **4. MARCO TEORICO**

### **Homeostasis del Calcio.**

El calcio es el quinto elemento inorgánico en abundancia en el cuerpo. Para un sujeto de 70 kg, la masa de calcio representa aproximadamente 1300 gramos, de los cuales el 99% se encuentra en los huesos y los dientes, principalmente como hidroxapatita. (5) Una pequeña porción de calcio óseo (aproximadamente 1%) se intercambia rápidamente con líquido extracelular, lo que contribuye a la regulación de la homeostasis de la concentración de calcio extracelular, al servir como tampón y almacenamiento. (6)

La homeostasis del Calcio se refiere al mantenimiento de una concentración constante de iones de calcio en el fluido extracelular para la transmisión nerviosa, conducción nerviosa, contracción muscular, contractibilidad cardíaca, coagulación de la sangre, formación ósea, adhesión y comunicación celular. (7) Las concentraciones extracelulares de calcio se mantienen en una dinámica de equilibrio a través flujos que ocurren a nivel del intestino, hueso y riñones. (8)

### **Flujo óseo**

Los principales reguladores de estos flujos son la hormona paratiroidea y el calcitriol, y posiblemente la calcitonina como inhibidor de la resorción ósea osteoclástica bajo ciertas condiciones. (12-15) Una gran variedad de sustancias, ya sea circulantes o producidas localmente, o presentes en la matriz ósea, como prostaglandinas, hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormonas sexuales, factores de crecimiento o interleucinas, componentes del sistema RANK-ligando / osteoprotegerina, producidos por los sistemas inmunes o hematopoyéticos, o células óseas, son capaces de influir en la remodelación ósea y, por lo tanto, en los flujos de calcio bidireccionales. (16-19)

### **Flujo renal**

Aproximadamente el 75% del calcio plasmático es ultrafiltrable. Después de la filtración, se reabsorbe más del 95% de calcio. Por lo tanto, la cantidad de calcio que aparece en la orina representa la diferencia entre las cantidades filtradas y reabsorbidas. El túbulo proximal reabsorbe el 60-70% de calcio, esta reabsorción está estrechamente conectada con la del sodio. (20) Luego, el 20-30% del calcio filtrado se reabsorbe a lo largo de la extremidad ascendente del asa y el 10% a nivel del túbulo distal. Estos dos últimos sitios de reabsorción están influenciados por la hormona paratiroidea. La capacidad tubular renal para reabsorber calcio es el principal determinante de la concentración extracelular de calcio. Cualquier cambio de esta capacidad es capaz de inducir variaciones de calcio en plasma de 1.5 a 3.8 mmol / L. (20, 21) Diversas situaciones o agentes farmacológicos pueden modular la reabsorción tubular renal de calcio. La alcalosis estimula la reabsorción tubular renal de calcio, mientras que la acidosis lo disminuye. La deficiencia de fosfato, las dosis farmacológicas de calcio y los diuréticos de asa se asocian con un aumento en el aclaramiento de calcio. (22) Incluso grandes variaciones de la tasa de filtración glomerular no causan cambios importantes en la calcemia, ya que el túbulo renal puede mantener fácilmente la excreción de calcio al modular su capacidad de reabsorción. Sin embargo, la capacidad del riñón para excretar calcio puede verse desbordada bajo ciertas circunstancias, en particular en el caso de grandes cargas de calcio que resultan de una

destrucción ósea extensa y / o una absorción intestinal neta de calcio muy alta, por ejemplo, como consecuencia del exceso de vitamina D, lo que puede conducir a un aumento en los niveles de calcio extracelular.

Para mantener la concentración de calcio extracelular lo más constante posible, la respuesta a variaciones agudas implica cambios en los diversos flujos, sin una alteración necesariamente importante en las reservas totales de calcio en el cuerpo. Por el contrario, cuando el organismo se somete crónicamente a una deficiencia de calcio, su capacidad para absorber el calcio del intestino o retenerlo en el riñón no puede satisfacer la necesidad; luego, para mantener la concentración extracelular de calcio, el mineral esquelético se moviliza, lo que conduce a una disminución progresiva de la masa mineral ósea. (5) Este mecanismo podría estar implicado en la patogénesis de la osteoporosis senil. Para reconocer los cambios en la concentración de calcio extracelular, las células paratiroideas tienen un sensor de calcio sensible, capaz de transmitir la información a la maquinaria de síntesis y liberación de la hormona paratiroidea. (5)

### **Osteoporosis**

Se define como un desorden metabólico óseo caracterizado por una reducción en la densidad de mineralización ósea, así como alteraciones en la calidad del hueso, con desarrollo de anomalías en la microarquitectura y alteraciones biomecánicas. El desarrollo de esta patología aumenta el riesgo de presentar fracturas que conllevan un aumento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. (12-14)

Usualmente se clasifica como primaria y secundaria, la primera se considera es un proceso normal del envejecimiento y una reducción fisiológica de la función gonadal, como aquella producida por una deficiencia estrogénica; mientras que la etiología secundaria es causada usualmente por un proceso subyacente, como la Diabetes Mellitus tipo 2, Deficiencia de vitamina D o enfermedades oncológicas varias, y como es el caso de este trabajo enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, entre otras (8,9)

Dentro de la etiología de la misma patología, se considera hay una interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales.

Los factores ambientales comúnmente asociados a la aparición de la OP son la baja actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, baja exposición a la luz solar, y el uso crónico de ciertos medicamentos como los glucocorticoides. (14)

Se ha encontrado que ciertas razas como la caucásica o la asiática tienen una mayor prevalencia de OP que poblaciones latinas o africanas.

### ***Epidemiología.***

Se estima que existen a nivel mundial alrededor de 200 millones de personas que padecen OP. (13)

Existe un riesgo mayor en relación al género femenino, donde se encuentra una prevalencia a lo largo de la vida de hasta 30% en mujeres, comparado a un 12% en hombres.

Las mujeres postmenopáusicas presentan un riesgo aun mayor, ya que se encuentra hasta en un 50% (12-16)

### ***La etiología molecular de la OP.***

El hueso es un tejido dinámico el cual está en constante formación y modelación. Los osteoblastos, que son las células que forman y mineralizan la matriz ósea, orquestan este

proceso mediante interacciones con hormonas como la hormona del crecimiento (GH), la paratohormona (PTH), e interleucinas, como la IL-6, IL-1. (16-18)

La remodelación ósea ocurre como un proceso de reparación de las micro fracturas y previene el daño estructural por acumulación, así como hace disponible para su uso el calcio almacenado.

Este delicado proceso está regulado por la formación y la destrucción balanceada del tejido óseo. Se han identificado varios mecanismos, entre ellos los activadores de los OC, que interaccionan con el receptor nuclear kappa b (RANK) y sus ligandos (RANKL), e inhibidores, como por la interacción con la osteoprogneretina, que es secretada por los osteoblastos y que bloquean la vía de los RANKL. (14-18)

La OMS recomienda como el método más eficaz de diagnóstico el valorar la mineralización a través de la Densitometría Ósea, la cual arroja medidas en Desviación Estándar (DE) en relación al pico de mineralización registrado en la población, o el T-score.

De aquí se toma como diagnóstico de OP cuando el valor de la DMO está 2.5 DE por debajo de la media. (12,16)

Estudios genéticos (GWAS) han encontrado asociaciones en más de 50 loci relacionados a la aparición de OP.

Se estima que la OP tiene una heredabilidad del 70 al 85%, se han identificado polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en células precursoras de osteoblastos. (13)

La más importante y relacionada con esto es la vía del Wnt, que está implicada con la diferenciación y proliferación celular. De la familia de genes de Wnt, se ha asociado con fuerza la expresión del gen Wnt-16 específico para la diferenciación de células óseas, más específico para la diferenciación del hueso cortical. Esto se infiere por estudios en personas con mutaciones en estas vías, donde ratones con mutaciones en el WNT1 presentan un riesgo mucho más elevadas de presentar fracturas espontaneas. (13-17)

Se han hecho asociaciones con alteraciones en la expresión de Esclerostina y Proteína morfogénica ósea tipo 2 (BMP2), las cuales modulan el proceso de la osteogénesis al regular la actividad de los osteoblastos. (12)

Se ha observado la relación entre los estrógenos y la mineralización/ desmineralización en el hueso, traducido como una disminución de la actividad osteoblastica y un aumento en la resorción ósea. (23,24)

Como tal los estrógenos no participan directamente con la activación o con la actividad resortiva ósea, sin embargo se ha descrito que una disminución estrogénica promueve la activación de citosinas proinflamatorias, y estas son las que se encargan de aumentar la actividad resortiva mediada por osteoclastos. (25)

Entre estas citoquinas se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), prostaglandinas (PGE), Interleucina 1, 6, 11, 15 y 17.

La activación osteoclástica esta mediada por un aumento de la activación de receptor que codifica para los ligandos del factor nuclear kappa beta (RANKL). Estos elementos interaccionan en los pre osteoclastos e inducen su diferenciación. (25)

Otro gen implicado en la mineralización y sus alteraciones es el del receptor de la Vitamina D, (VDR), que tiene implicación en los procesos de la modulación de la resorción ósea. Se ha observado que la administración dietética adecuada de este compuesto detiene con eficacia la resorción ósea acelerada.

### **Osteoporosis y Artritis Reumatoide.**

La pérdida de mineralización ósea y la aparición de erosiones son el problema mayor que aparece en la Artritis Reumatoide (AR), la cual es una enfermedad autoinmune caracterizada por una sinovitis crónica de las articulaciones.

Las complicaciones óseas de la AR se componen de erosiones en el hueso marginal y subcondral, osteoporosis yuxtaarticular, y pérdida ósea generalizada con reducción de masa muscular. (13)

La clave en este proceso es la activación de los osteoclastos. Su función está controlada principalmente por la superfamilia de Factores de Necrosis tumoral. Se ha descrito en estudios que los pacientes con AR tienen niveles más bajos de Osteoprotegerina que los controles, así como niveles más elevados de RANKL, que resulta en una densidad de mineralización menor a los controles. (14-16)

Aparte de la inflamación crónica, factores como el uso crónico de corticoesteroides, así como la inmovilidad, contribuyen a la OP, que en este grupo de pacientes puede llegar a presentar el doble de riesgo, y una prevalencia de 40 al 50%.

La sinovia proliferativa produce grandes cantidades de citosinas, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , así como enzimas degradadoras, como metaloproteinasas o catepsinas, que a su vez están involucradas en la resorción y destrucción ósea. (15,18)

La erosión del hueso inicia en la interfase de la sinovia proliferativa con el cartílago, y se ha observado un número elevado de osteoclastos en la interfase de sinovia con el hueso.

Estudios histopatológicos han descrito células multinucleadas ácido fosfatasa positiva en la superficie del hueso subcondral y el cartílago mineralizado. (18)

Estas células comparten muchas características con los osteoclastos, de aquí se infiere existe una resorción ósea aumentada en pacientes con AR. (15)

### **Tratamientos para la osteoporosis.**

#### **Manejo no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico de la osteoporosis incluye una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ejercicio con pesas, dejar de fumar, limitación del consumo de alcohol/ cafeína. (23-29)

El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés) recomienda que la ingesta de calcio en la dieta se limite a 1,000 mg diarios para hombres de 50 a 70 años y a 1,200 mg diarios para mujeres de 51 años y mayores y para hombres de 71 años y mayores. (30) El alto consumo de calcio de los suplementos puede aumentar el riesgo de cálculos renales; sin embargo, la ingesta elevada de calcio en la dieta puede proteger contra los cálculos renales. Por lo tanto,

se recomienda aumentar primero la ingesta de calcio en la dieta antes de iniciar los suplementos de calcio para cumplir con los requisitos de calcio. (26)

La relación entre la ingesta de calcio y el riesgo cardiovascular también se ha debatido. La vitamina D es un componente clave en la absorción de calcio y la salud ósea. La IOM recomienda 600 UI por día para hombres y mujeres de 51 a 70 años y 800 UI por día para hombres y mujeres mayores de 70 años. (30) Aunque algunas pruebas respaldan el uso de suplementos de vitamina D para reducir el riesgo de fracturas, estudios recientes han demostrado que dosis mensuales más altas de vitamina D están asociadas con un mayor riesgo de caídas.

### **Tratamiento farmacológico.**

Los medicamentos para tratar la osteoporosis se clasifican como antiresortivos (bifosfonatos, agonistas / antagonistas de estrógenos, estrógenos, calcitonina y denosumab) o anabólicos (es decir, teriparatida). Los medicamentos antiresortivos disminuyen principalmente la tasa de resorción ósea, uniéndose a la hidroxapatita en la superficie del hueso y especialmente en las lagunas de reabsorción donde están depositados los osteoclastos, y unirse en estos a la vía del mevalonato, produciendo eventualmente inactivación y aumento de la apoptosis en los osteoclastos. Los bifosfonatos aprobados actualmente para el tratamiento de la osteoporosis incluyen alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico. (30)

Ácido Zoledrónico es el bifosfonato más potente y es administrado en infusión de 5mg intravenosa una vez al año. En el estudio HORIZON, Ácido Zoledrónico disminuyó la incidencia de fractura vertebral en 70% desde el primer año de administración, la incidencia de fractura no vertebral se redujo en 25% y 43% la de fractura de cadera. (30)

A parte de los efectos adversos conocidos de todos los bifosfonatos como son irritación gastrointestinal, nefrotoxicidad, existen dos que han suscitado mayor preocupación particularmente en el caso del Ácido Zoledrónico, a saber, la osteonecrosis de la mandíbula y la fractura femoral atípica. La patogenia de la osteonecrosis mandibular todavía no está del todo clara y su incidencia se estima entre 1/10.000 a 1/100.000 pacientes tratados, siendo este riesgo mayor con Ácido Zoledrónico que con los otros bifosfonatos (30).

Los expertos recomiendan el uso de Denosumab como terapia de primera línea para pacientes con alto riesgo de fractura y para pacientes que no pueden usar la terapia oral. (24) Denosumab fue el primer agente biológico disponible para el tratamiento de la osteoporosis. El ensayo FREEDOM reclutó a 7.868 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y demostró que 60 mg de Denosumab cada cinco meses durante 36 meses redujo significativamente el riesgo de fracturas de cadera, no vertebrales y vertebrales en comparación con placebo. En 36 meses, la reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales radiográficas, fracturas vertebrales clínicamente diagnosticadas y múltiples fracturas vertebrales nuevas fue del 68%, 69% y 61%, respectivamente, con el uso de Denosumab ( $P < 0.001$  para ambas comparaciones). Además, la reducción del riesgo relativo de fracturas no vertebrales y fracturas de cadera fue del 20% ( $P = 0.01$ ) y del 40% ( $P = 0.04$ ), respectivamente, en comparación con el placebo. El uso de Denosumab también aumentó la DMO en

la columna lumbar en un 9,2% (IC del 95%, 8,2 a 10,1) y en la cadera total en un 6% (IC del 95%, 5,2 a 6,7). (24)

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteoporosis es una enfermedad esquelética muy frecuente, a nivel mundial se estima se presenta en un 15 a un 30% de pacientes. De estos, se estima que la prevalencia de acuerdo a género va en mujeres postmenopáusicas de hasta el 30%, mientras que en hombres tienen un riesgo de padecerla que va de un 15 a un 19%, esto se ha relacionado con la importancia de los estrógenos en el proceso de mineralización.

De los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide, se estima que del 10 al 25% de los pacientes con AR llegan a presentar algún grado de OP, esto agregado a la deficiencia estrogénica en las pacientes posmenopáusicas eleva la prevalencia de OP hasta en un 50%.

La importancia de realizar un abordaje eficaz en este tipo de patologías, es prevenir las complicaciones que en muchas ocasiones son incapacitantes, aparte que tienen un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente los tratamientos más novedosos van enfocados hacia la modulación de la respuesta osteoclástica, esto evita el exceso de resorción ósea, lo que previene la aparición de fracturas patológicas.

En la literatura encontramos pocos estudios comparativos entre Ácido Zoledrónico y Denosumab, que determinen que opción de tratamiento resulta más efectiva para prevenir la aparición de fracturas en nuestra población con tales patologías, y que nos informen sobre los efectos adversos relacionados al uso de estos fármacos, esto nos deja en la necesidad de realizar estudios para determinar los objetivos mencionados.

En la práctica clínica diaria, el médico especialista se enfrenta frecuentemente a realizar toma de decisiones de acuerdo a las características de cada paciente, pero al no haber directrices o un consenso que hable de la efectividad de un tratamiento sobre el otro, nos deja con poco criterio y herramientas para tomar la mejor decisión; por esto, considero es importante el realizar un estudio comparativo, en una población de pacientes que tienen el acceso seguro a los medicamentos necesarios, dentro del cual se puede rastrear el seguimiento y determinar los resultados de cada uno.

## **6. JUSTIFICACIÓN**

El estudio comparativo de los dos fármacos en términos de eficacia es un tema del cual no se encuentran muchos estudios en la literatura, y en nuestro medio no hay investigaciones que respalden el uso de un medicamento sobre otro contra la OP en poblaciones vulnerables, tal como son los pacientes reumatológicos, más específicamente con artritis reumatoide. Creemos importante el plantear un estudio que nos ayude a describir desde la experiencia del país en el que habitamos hasta el contexto institucional, de la eficacia de ambos tratamientos, además de los efectos adversos relacionados a estos, para así plantear estudios futuros donde se analicen factores distintos, como una posibilidad de abrir una línea de investigación con variables distintas y diseños prospectivos.

## **7. HIPOTESIS**

No aplica debido a que se trata de un estudio descriptivo.

## **8. OBJETIVOS**

- Determinar la eficacia de Denosumab y ácido Zoledronico en pacientes mujeres, mayores de 50 años con Osteoporosis y Artritis Reumatoide atendidas en el centro médico nacional "20 de noviembre" ISSSTE.
- Describir los efectos adversos más frecuentes presentados por los pacientes que recibieron ambos tratamientos.
- Identificar las comorbilidades que presentan los pacientes, previo y durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico y Denosumab y, si estas se relacionaron a una disminución de su efectividad.
- Determinar el tiempo de exposición a esteroides en los pacientes estudiados, y si este se asoció a una disminución en la eficacia de ambos tratamientos.

## **9. METODOLOGÍA**

### *a) TIPO DE ESTUDIO*

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

### *b) POBLACION DE ESTUDIO*

Mujeres mayores de 50 años con Artritis Reumatoide y Osteoporosis determinado por densitometría ósea tratadas en el servicio del servicio de Reumatología del CMN "20 de noviembre", que reciban tratamiento para osteoporosis con Ácido Zoledrónico o

Denosumab, que cumplan criterios para Artritis Reumatoide según los criterios de la American College of Rheumatology.

c) *UNIVERSO DE TRABAJO*

Pacientes del Servicio de Reumatología del CMN “20 de Noviembre”

d) *TIEMPO DE EJECUCIÓN*

Se realizará un seguimiento de 5 años desde el inicio del tratamiento con Ácido Zoledrónico o Denosumab.

e) *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*

- Pacientes con artritis reumatoide según criterio ACR que son atendido en el CMN “20 de Noviembre en el servicio de reumatología, durante 2015 a 2020
- Pacientes con diagnóstico de Osteoporosis confirmado con Densitometría Ósea
- Pacientes mayores de 50 años.
- Pacientes que han sido tratados con Ácido Zoledrónico y Denosumab.

f) *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

- Pacientes que cambiasen de tratamiento durante el periodo de estudio.
- Pacientes que NO cumplan con los criterios de diagnóstico de Artritis Reumatoide u Osteoporosis
- Pacientes que no cuenten con densitometrías óseas de seguimiento durante el periodo estipulado.
- Pacientes que no cumplan el tiempo de seguimiento planteado en el estudio.
- Diagnóstico de base reumatológico distinto a Artritis Reumatoide.

g) *DISEÑO DE LA MUESTRA*

Se calculó el tamaño de la muestra tomando una población de 800 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en el servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre (31), de este total de pacientes el 66% (1), corresponden a mujeres (528 pacientes), y el 43% a mayores de 50 años (31), para una población total de 227 pacientes y de estos el 50% tienen diagnóstico de osteoporosis (1), total 114 pacientes.

$$\text{Dónde: } n = \frac{Z\alpha^2 Npq}{e^2(N-1) + Z\alpha^2 pq}$$

$Z\alpha = 1.96$  (se extrae de tablas de referencia)

N= 114 pacientes

p=0.5

q=0.5

e=0.10

De acuerdo con el ejemplo, la sustitución de los valores sería de la siguiente forma:

$$n = \frac{(1.96)^2(114)(0.5)(0.5)}{(0.10)^2(113) + (1.96)^2(0.5)(0.5)}$$

$$n = \frac{(3.8416)(114)(0.5)(0.5)}{(0.01)(113) + (3.8416)(0.5)(0.5)}$$

$$n = \frac{109.4856}{1.23}$$

n= 49 pacientes

El tamaño de muestra se estimó en 49 pacientes.

El resultado es 49 tomando en cuenta un error del 10%

El muestreo de pacientes asignados se realizará de forma probabilística simple, dejando en la lista las 114 pacientes mujeres con artritis reumatoide mayores de 50 años con osteoporosis, y seleccionando a 49 por medio la función en el programa informático Excel.

h) DETERMINACION DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Unidad de medición
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal	Sexo biológico del individuo	Masculino o Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Años
<b>Peso</b>	Cuantitativa discreta	Cantidad en kilogramos que pesa el paciente encuestado al momento del estudio	Numero de kilogramos
<b>Densitometría ósea T-score(inicial)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	-1SD, -2.5SD
<b>Densitometría ósea T-score (1er año)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	1SD, -2.5SD
<b>Densitometría ósea T-score (2do año)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	1SD, -2.5SD
<b>Densitometría ósea T-score (3er año)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	1SD, -2.5SD
<b>Densitometría ósea T-score (4to año)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	1SD, -2.5SD
<b>Densitometría ósea T-score (5to año)</b>	Cuantitativa discreta	Densidad de mineralización ósea	1SD, -2.5SD
		Tiempo trascurrido en número de años	

<b>Años de diagnóstico de AR</b>	Cualitativa discreta	desde el diagnóstico de artritis reumatoide hasta la actualidad	Número de años
<b>Años de diagnóstico de OP</b>	Cualitativa discreta	Tiempo transcurrido en número de años desde el diagnóstico de Osteoporosis hasta la actualidad	Número de años
<b>Tiempo de tratamiento con Ácido Zoledrónico o Denosumab</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido en años recibiendo alguno de los dos tratamientos	Número de años
<b>Tiempo de tratamiento con esteroides</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido en años recibiendo esteroides especificando dosis	Número de años
<b>Efectos adversos del tratamiento</b>	Cualitativa nominal	Presencia de algún efecto adverso relacionado al uso de Ácido Zoledrónico o Denosumab	SI (especificar el tipo de efecto adverso) NO
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa nominal	Comorbilidades existentes en los pacientes durante el estudio	Tipo de comorbilidades existentes
<b>Tratamientos concomitantes</b>	Cualitativa nominal	Presencia de tratamientos concomitantes para osteoporosis	Tipo de tratamiento asociado

i) *TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR*

Se hará una búsqueda en los expedientes de los pacientes que se encuentren en seguimiento en el Servicio de Reumatología, durante 5 años, que cumplan los criterios de inclusión, y estos se dividirán en dos grupos; el primero será de pacientes bajo tratamiento con Ácido Zoledrónico, y el segundo será pacientes tratados con Denosumab. Se hará un seguimiento y recopilación de datos registrándose los resultados de las densitometrías a lo largo del periodo mencionado. Posteriormente se hará un análisis estadístico para determinar el grado de mejoría en las densitometrías de los pacientes a lo largo de los 5 años. Finalmente se realizará una comparación de los resultados entre ambos grupos para determinar si hubo mayor eficacia de alguno de los tratamientos en relación al otro.

También se reportarán los eventos adversos relacionados al tratamiento en este periodo, así como comorbilidades de los pacientes.

**La recopilación de la información se realizará en los expedientes. El Dr. Guillermo Osmar Pool Valda, residente de segundo año de reumatología será el responsable de hacerlo, asegurando mantener la privacidad y la confidencialidad de éstos, y será la única persona con acceso a los resultados obtenidos.**

j) *PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO*

Para el análisis de datos se utilizará el programa SPSS versión 21, se realizará una prueba de normalidad por medio de Shapiro-Wilks. El análisis descriptivo de las variables continuas se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión, para realizar análisis de las variables utilizaremos una prueba para comparar medias ANOVA. Consideraremos significancia estadística con  $p < 0.05$ .

k) *ASPECTOS ÉTICOS*

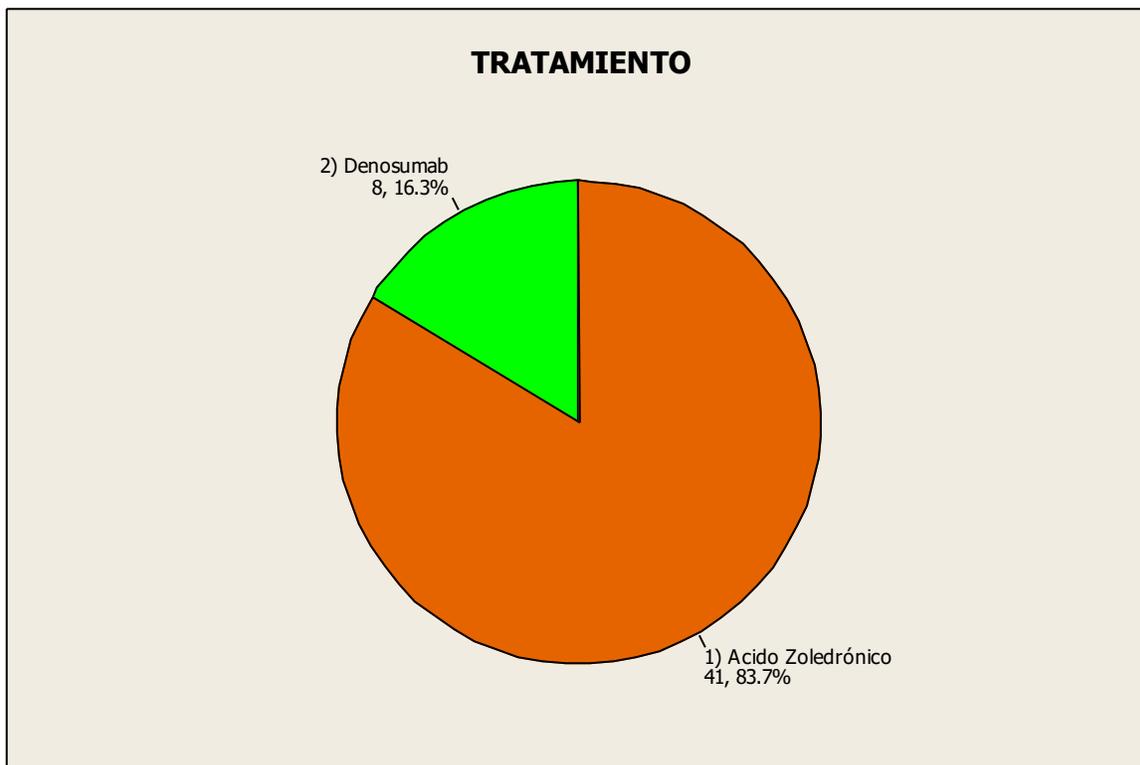
Para el desarrollo de este estudio se seguirán normativas y legislación internacionales y nacionales para la realización de estudios de investigación en salud en población humana de acuerdo con el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki y a los lineamientos establecidos por las normas oficiales mexicanas NOM04 y NOM012 de la Secretaría de Salud.

Este estudio será sometido al Comité de ética del Instituto CMN "20 de Noviembre".

## 10. RESULTADOS.

### I. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

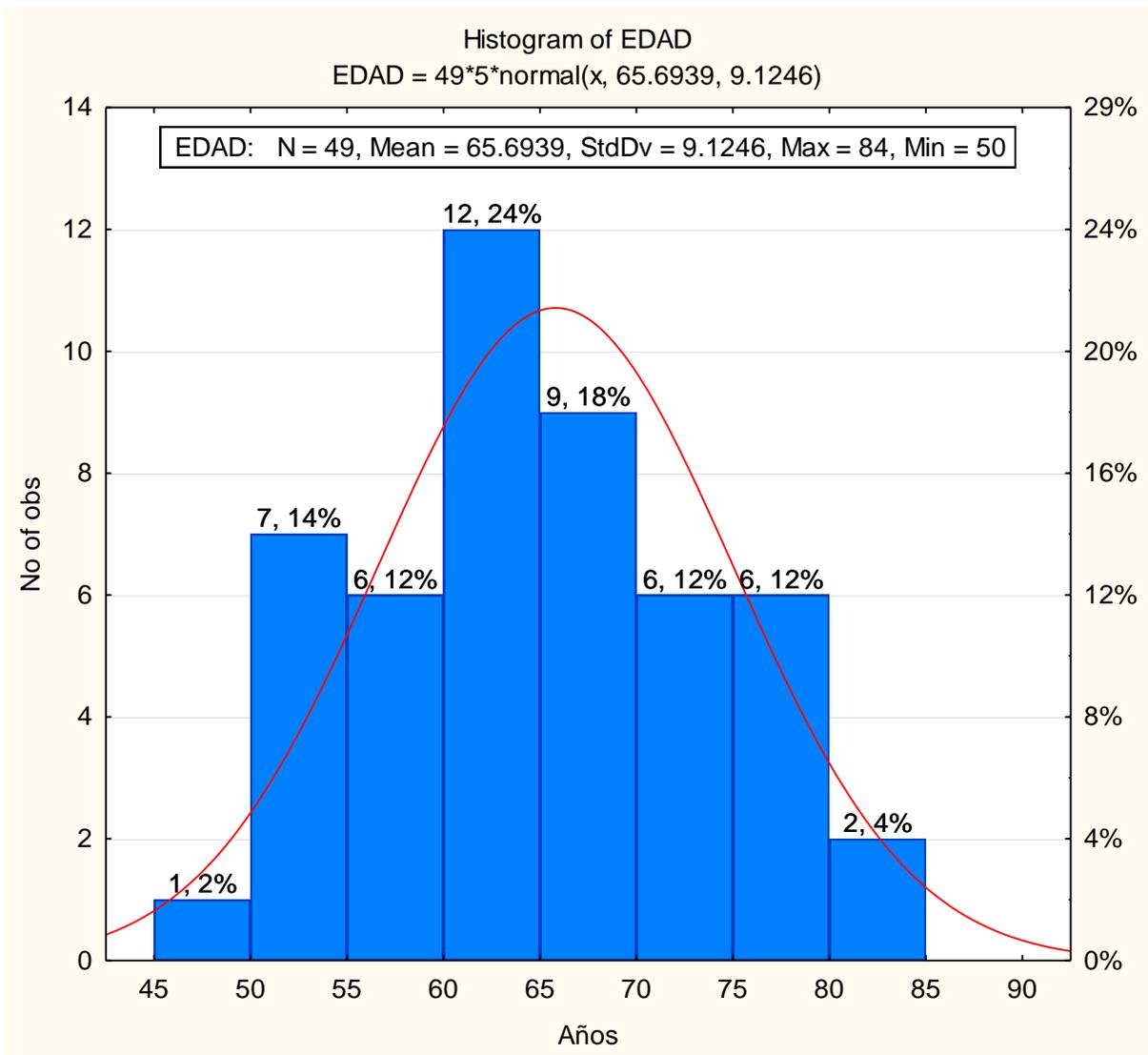
Se reunieron 49 pacientes mujeres. 41 (83.7%) fueron tratadas con Ácido Zoledrónico y 8 (16.3 %) con Denosumab (Gráfica 1).



Gráfica 1. Grupos de estudio

## II. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE EDAD

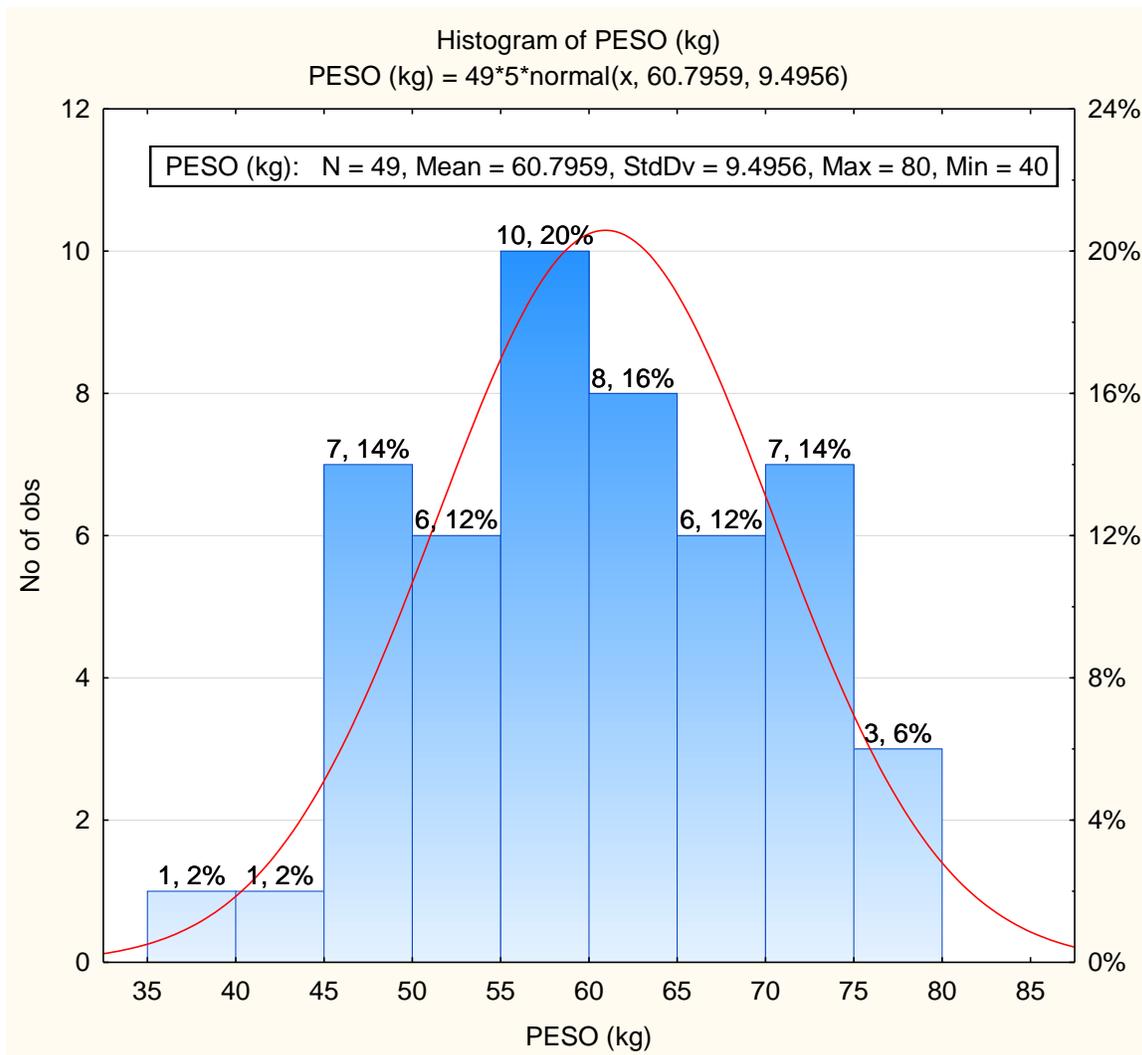
La Edad (años) promedio de las pacientes estudiadas fue de  $65.69 \pm 9.12$  años en un rango de 50 a 84 años (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución de la Variable Edad (años)

### III. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE PESO

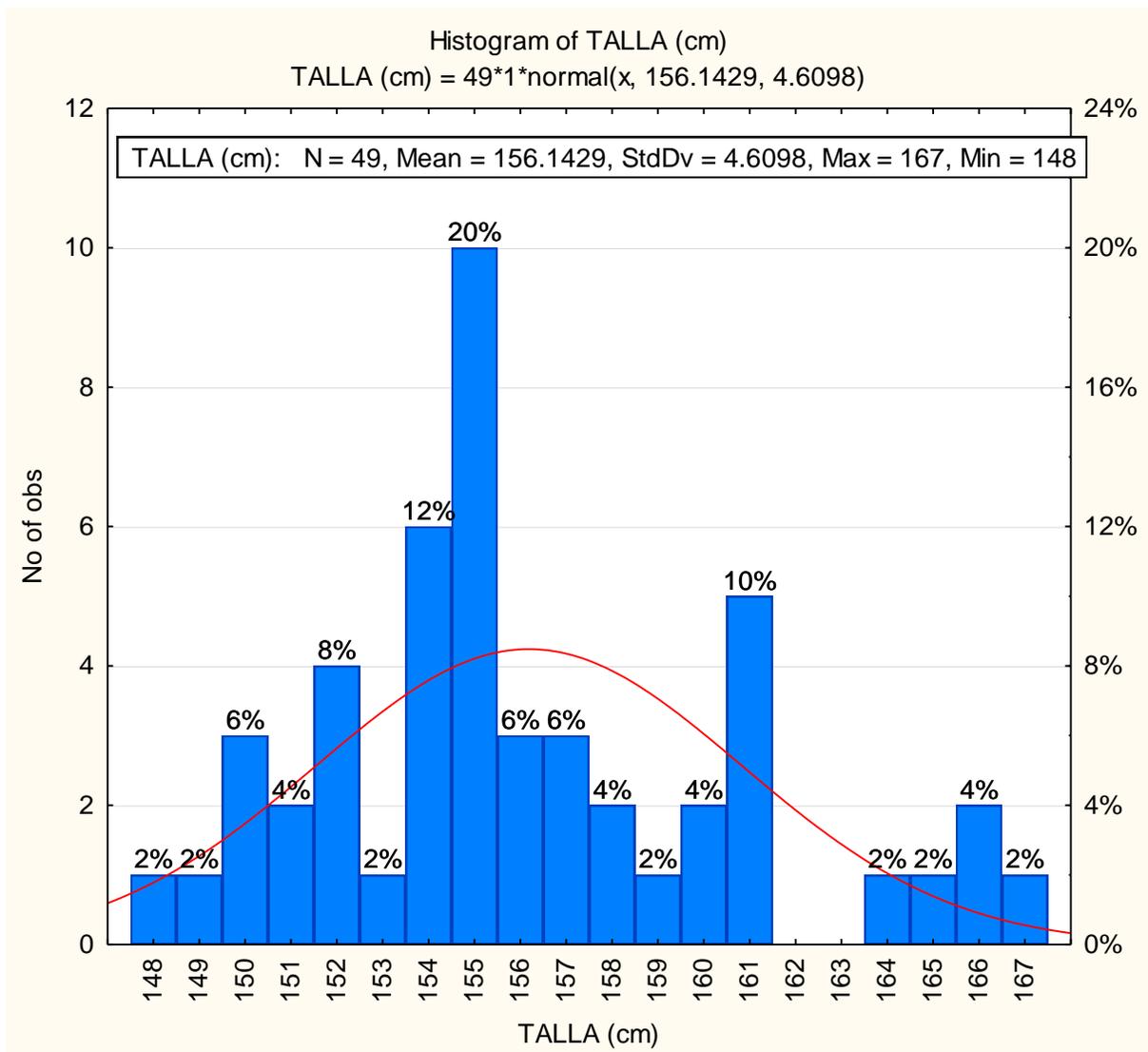
Su masa corporal (kg) presento un valor promedio de  $60.70 \pm 9.49$  kg, oscilando entre 40 y 80 kg (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución de la Variable Peso (kg)

#### IV. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE TALLA

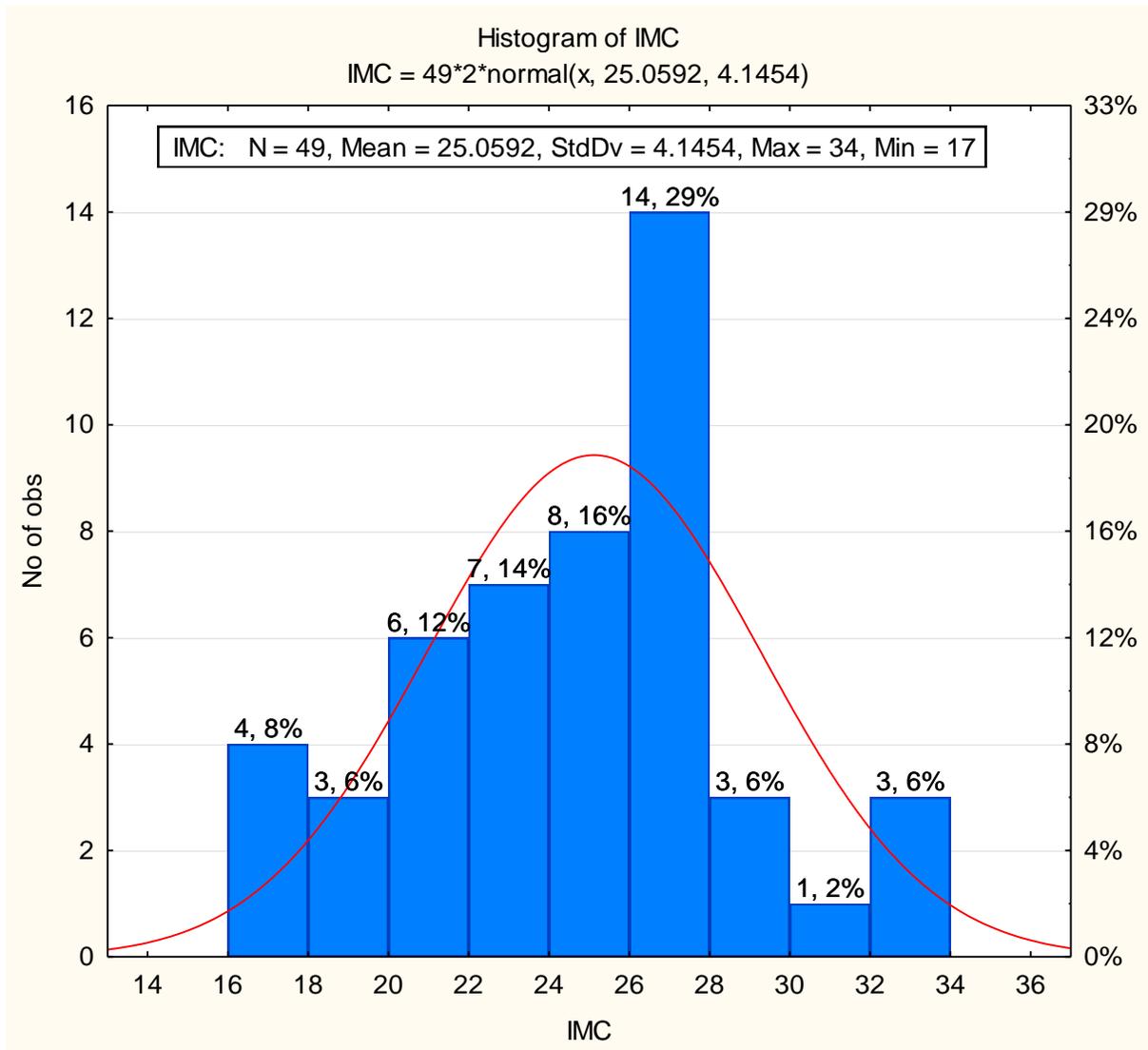
La Talla (cm) de las pacientes se movió en un rango de 148 a 167 cm) con media y desviación estándar de  $156.14 \pm 4.60$  cm (Gráfica 4).



Gráfica 4. Distribución de la Variable Talla (cm)

**V. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE IMC (ÍNDICE MASA CORPORAL)**

El índice de Masa Corporal, IMC presento una variación entre 17 y 34 kg/m<sup>2</sup>, con media y desviación estándar de 25.09 ± 4.14 kg/m<sup>2</sup> (Gráfica 5). 17 (34.69 %) de casos presentaron sobrepeso y 4 (8.16%) presentaron obesidad Grado 1



Gráfica 5. Distribución de la Variable IMC (kg/Talla <sup>2</sup>)

## VI. MEDIDAS DE RESUMEN ESTADÍSTICO

(media, desviación estándar, mínimo y máximo) para las variables numéricas relativas a tiempo: entre mediciones 2, 3 y 4 de DMO; Tiempo Total de seguimiento, años de diagnóstico de Artritis Reumatoide y tiempos de consumo de Ácido Zoledrónico, Denosumab y Esteroides.

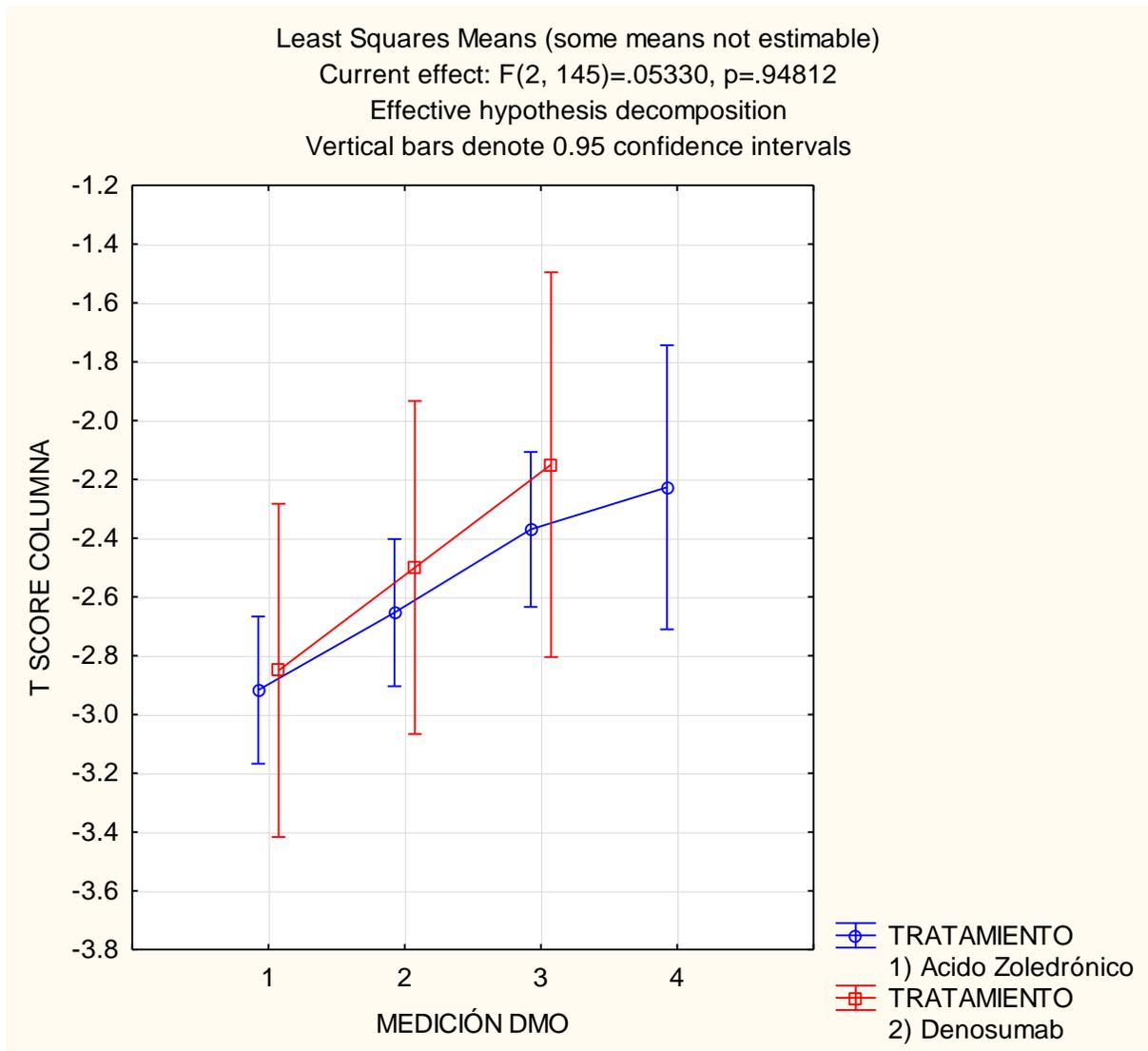
Variable	Descriptive Statistics (DC1_Osteoporosis in BD_Osteop_AR)					
	Mean	Std.Dev	Minimum	Maximum	N	No.cases Missing
TIEMPO A 2DA DMO MESES	16.67	5.84	10.00	35.00	49	0
TIEMPO A 3ERA DMO MESES	30.51	6.81	22.00	47.00	49	0
TIEMPO A CUARTA DMO	46.55	7.91	33.00	60.00	44	5
TIEMPO TOTAL DE SEGUIMIENTO (MESES)	48.12	9.61	24.00	60.00	49	0
AÑOS DE DX DE A.R	19.43	9.14	4.00	45.00	49	0
AÑOS de Dx de OSTEOPORÓISIS	8.35	3.46	2.00	16.00	49	0
Tiempo tx con Ac. Zoledronico (AÑOS)	3.59	0.81	2.00	5.00	41	8
Tiempo tx con Denosumab	2.38	0.69	1.50	3.00	8	41
Tiempo de tratamiento con esteroide	5.02	3.34	0.00	15.00	48	1

Tabla 1. Medidas de resumen estadístico para las variables que midieron los tiempos de seguimiento y de tratamientos.

**VII. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA (DMO) A TRAVÉS DE LAS VARIABLES T SCORE COLUMNNA Y T SCORE CADERA.**

Se recopilaron cuatro mediciones (DMO 1, 2, 3 y 4) para las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico y tres (DMO 1, 2, 3) para las tratadas con Denosumab. Los Índices T – Score Columnna y T Score Cadere se analizaron longitudinalmente para estos momentos de valoración, mediante Análisis de Varianza de uno y dos Factores. Para T Score de columna, el resultado de este análisis, se presenta en la Gráfica 6.

## T Score Columna



Gráfica 6. Análisis comparativo de la repuesta media de T- Score Columna en su seguimiento (Medición 1,2,3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

Para ambos grupos de estudio, se observó una elevación del T Score Columna. Para las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico, T Score Columna pasó de  $-2.92 \pm 0.80$  en la medición DMO1 a  $-2.33 \pm 0.99$  en la valoración 4. Para las pacientes tratadas con Denosumab, T Score Columna pasó de  $-2.85 \pm 0.84$  en la medición DMO1 a  $-2.15 \pm 0.107$  en la valoración 3. El Anova permitió concluir, ambos casos, que el cambio fue estadísticamente significativo (Tabla 2,  $p = 0.034009$ ). La Tabla 3, muestra al detalle las medidas de resumen estadístico para T Score Columna en los dos grupos de estudio.

Effect	Univariate Tests of Significance for T SCORE COLUMNA (DC2a_Osteoporosis) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept		0			
TRATAMIENTO		0			
MEDICIÓN DMO	4.55229	2	2.276143	3.461211	0.034009
TRATAMIENTO*MEDICIÓN DMO	0.07010	2	0.035049	0.053297	0.948117
Error	95.35412	145	0.657615		

Tabla 2. Anova para repuesta media de T- Score Columna en su seguimiento (Medición 1,2,3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

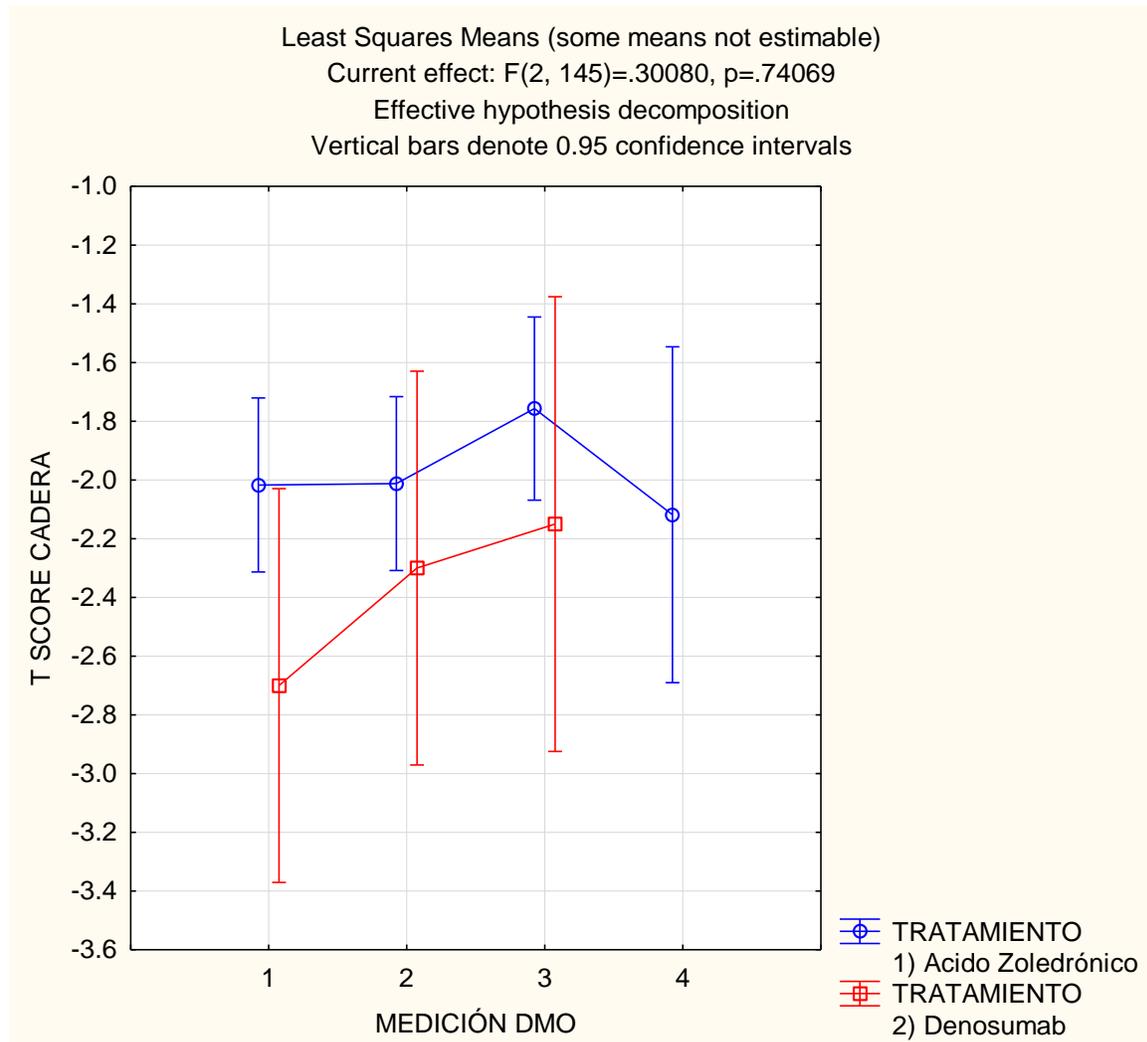
Breakdown Table of Descriptive Statistics (DC2_Osteoporosis in BD_Osteop_AR.stw)												
Smallest N for any variable: 152												
TRATAMIENTO	MEDICIÓN DMO	T SCORE COLUMNA Means	T SCORE COLUMNA N	T SCORE COLUMNA Std.Dev.	T SCORE COLUMNA Std.Err.	T SCORE COLUMNA Minimum	T SCORE COLUMNA Maximum	T SCORE COLUMNA Q25	T SCORE COLUMNA Median	T SCORE COLUMNA Q75	Percentile 10.00000	Percentile 90.00000
1) Acido Zoledrónico	1	-2.92	41	0.80	0.12	-5.40	-1.30	-3.20	-2.80	-2.60	-3.80	-2.10
1) Acido Zoledrónico	2	-2.65	41	0.80	0.12	-4.00	-0.20	-3.20	-2.60	-2.30	-3.60	-1.80
1) Acido Zoledrónico	3	-2.37	37	0.73	0.12	-3.80	0.60	-2.70	-2.30	-2.20	-3.40	-1.70
1) Acido Zoledrónico	4	-2.23	11	0.99	0.30	-3.70	-0.20	-2.90	-2.40	-1.70	-3.20	-1.00
2) Denosumab	1	-2.85	8	0.84	0.30	-4.50	-1.60	-3.10	-2.80	-2.45	-4.50	-1.60
2) Denosumab	2	-2.50	8	0.84	0.30	-4.00	-1.40	-3.05	-2.30	-1.95	-4.00	-1.40
2) Denosumab	3	-2.15	6	1.07	0.44	-3.50	-0.80	-2.90	-2.35	-1.00	-3.50	-0.80
2) Denosumab	4		0									
All Groups		-2.61	152	0.83	0.07	-5.40	0.60	-3.10	-2.60	-2.20	-3.60	-1.70

Tabla 3. Medidas de resumen estadístico para T- Score Columna en su seguimiento (Medición 1, 2, 3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

## T Score Cadera

Para T Score de Cadera, el resultado del análisis de Varianza, se presenta en la Gráfica 7. En ambos grupos de estudio, se observó una elevación del T Score Cadera. Para las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico, T Score Cadera pasó de  $-2.02 \pm 0.1.19$  en la medición DMO1 a  $-2.12 \pm 0.96$  en la valoración 3. Para las pacientes tratadas con Denosumab, T Score Cadera pasó de  $-2.70 \pm 0.94$  en la medición DMO1 a  $-2.15 \pm 0.70$  en la valoración 3. El Anova no permitió concluir, un cambio estadísticamente significativo

(Tabla 4,  $p = 0.354273$ ). La Tabla 5, presenta las medidas de resumen estadístico para T Score en los dos grupos de estudio.



Gráfica 7. Análisis comparativo de la repuesta media de *T- Score Cadere* en su seguimiento (Medición 1,2,3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

Tabla 4. Anova para repuesta media de *T- Score Cadere* en su seguimiento (Medición 1,2,3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

		Univariate Tests of Significance for T SCORE CADERA (DC2a_Osteoporosis) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition				
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p	
Intercept		0				
TRATAMIENTO		0				
MEDICIÓN DMO	1.9254	2	0.962720	1.045149	0.354273	
TRATAMIENTO*MEDICIÓN DMO	0.5541	2	0.277075	0.300798	0.740688	
Error	133.5641	145	0.921132			

Breakdown Table of Descriptive Statistics (DC2_Osteoporosis in BD_Osteop_AR.stw)												
Smallest N for any variable: 152												
TRATAMIENTO	MEDICIÓN DMO	T SCORE CADERA Means	T SCORE CADERA N	T SCORE CADERA Std.Dev.	T SCORE CADERA Std.Err.	T SCORE CADERA Minimum	T SCORE CADERA Maximum	T SCORE CADERA Q25	T SCORE CADERA Median	T SCORE CADERA Q75	Percentile 10.00000	Percentile 90.00000
1) Acido Zoledrónico	1	-2.02	41	1.19	0.19	-4.20	1.80	-2.60	-2.40	-1.60	-3.10	-0.80
1) Acido Zoledrónico	2	-2.01	41	0.83	0.13	-4.10	0.70	-2.60	-2.10	-1.60	-2.70	-1.20
1) Acido Zoledrónico	3	-1.76	37	0.88	0.14	-4.00	0.70	-2.20	-1.90	-1.40	-2.60	-0.60
1) Acido Zoledrónico	4	-2.12	11	0.96	0.29	-3.80	-0.50	-2.60	-2.50	-1.50	-2.70	-0.70
2) Denosumab	1	-2.70	8	0.94	0.33	-3.90	-1.00	-3.40	-2.65	-2.30	-3.90	-1.00
2) Denosumab	2	-2.30	8	0.73	0.26	-3.20	-1.30	-2.85	-2.50	-1.60	-3.20	-1.30
2) Denosumab	3	-2.15	6	0.70	0.28	-3.00	-1.20	-2.50	-2.40	-1.40	-3.00	-1.20
2) Denosumab	4		0									

Tabla 5. Medidas de resumen estadístico para *T- Score Cadera* en su seguimiento (Medición 1,2,3 y 4) en cada uno de los grupos de estudio.

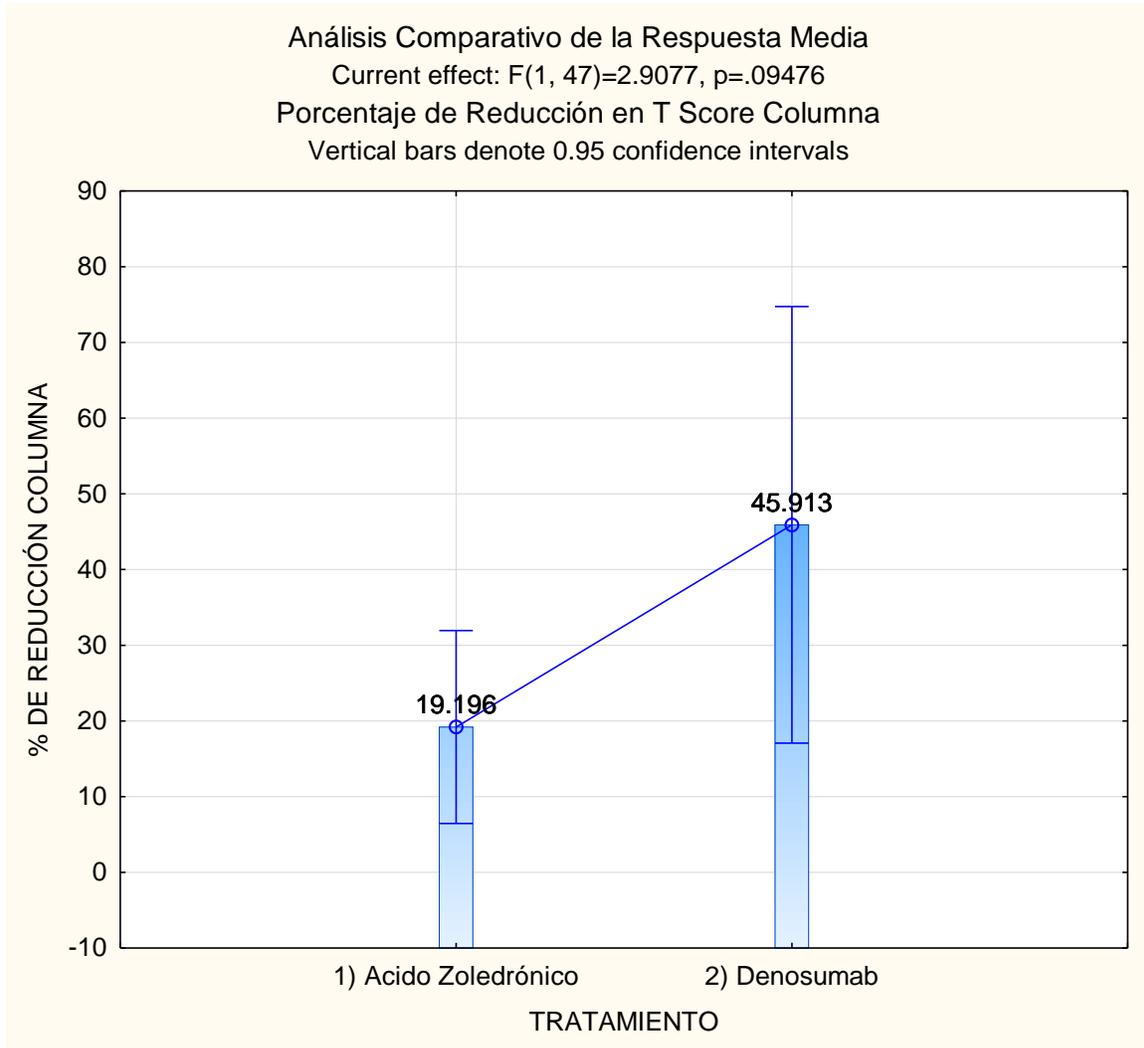
**VIII. Análisis Comparativo del Porcentaje de Reducción entre Medición 1 y Medición 3: T Score de Columna y cadera**

Se procedió a calcular el porcentaje de cambio de la valoración 1 a la valoración 3, (los grupos compartieron las mediciones DMO 1, 2 y 3) mediante la regla de cálculo:

$$\left( \frac{\text{DMO 3} - \text{DMO1}}{\text{DMO1}} \right) \times 100$$

La comparación promedio para el porcentaje (%) de reducción en T Score Columna se muestra en la Gráfica 8. En el caso del grupo tratado con Ácido Zoledrónico, el porcentaje (%) de reducción fue de 19.19 %; para el grupo Denosumab, este cambio de 45.91 %. El Anova permitió inferir una relativa significancia estadística (Tabla 6,  $p = 0.094757$ ). Más medidas de resumen estadístico se presenta en la Tabla 7.

a) PORCENTAJE REDUCCIÓN T-SCORE COLUMNA



Gráfica 8. Análisis comparativo del porcentaje de reducción promedio en el T Score Columna.

Univariate Tests of Significance for % DE REDUCCIÓN COLUMNA (DC1b_Osteoporosis in BD_Osteop_)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	28376.12	1	28376.12	17.26828	0.000136
TRATAMIENTO	4778.16	1	4778.16	2.90775	0.094757
Error	77232.78	47	1643.25		

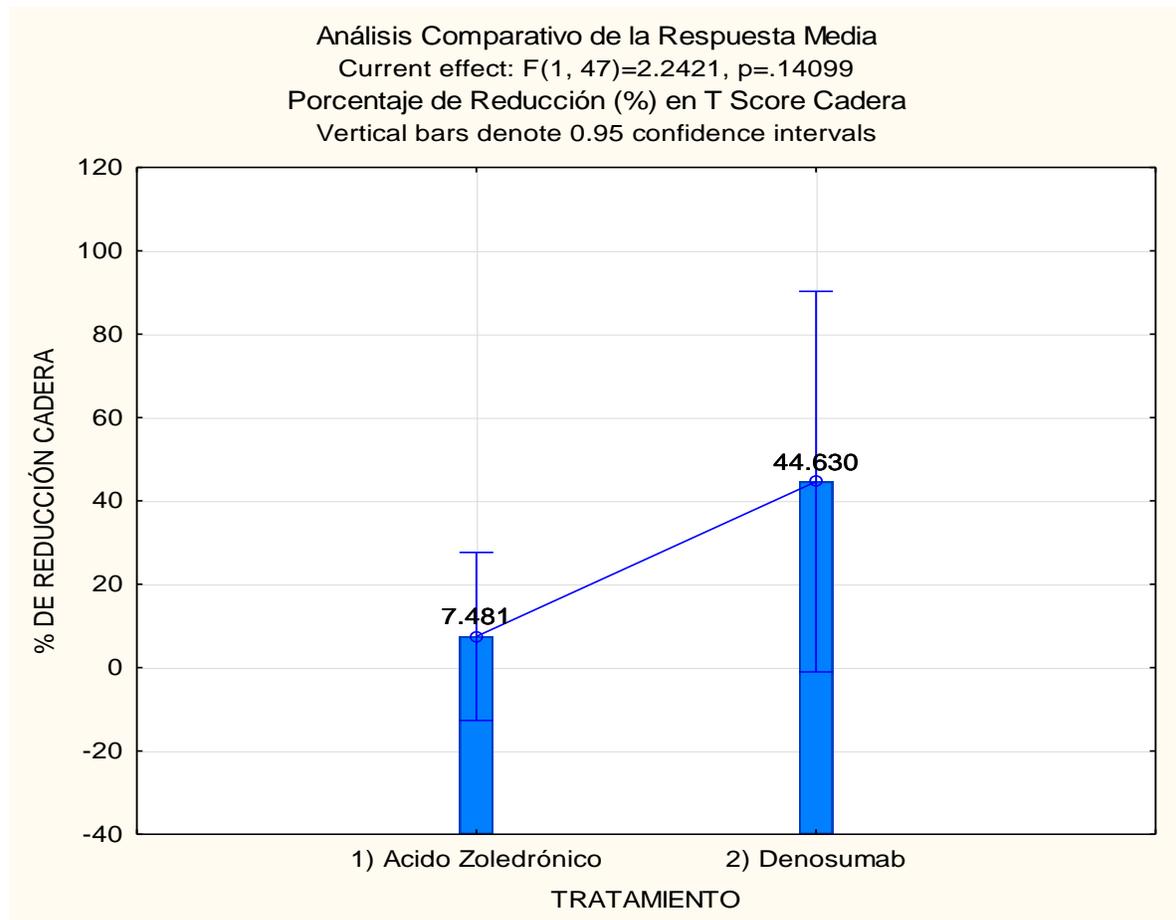
Tabla 6

Tabla 7. Medidas de resumen Estadístico en la comparación del porcentaje de reducción entre los grupos de estudio. T Score Columna

Effect	Descriptive Statistics (DC1b_ Osteoporosis in BD_ Osteop_ AR)						
	Level of Factor	N	% DE REDUCCIÓN COLUMNA Mean	% DE REDUCCIÓN COLUMNA Std.Dev.	% DE REDUCCIÓN COLUMNA Std.Err	% DE REDUCCIÓN COLUMNA -95.00%	% DE REDUCCIÓN COLUMNA +95.00%
Total		49	23.55763	41.33475	5.90496	11.68490	35.43035
TRATAMIENTO	1) Acido Zoledrónico	41	19.19563	40.94046	6.39383	6.27323	32.11804
TRATAMIENTO	2) Denosumab	8	45.91286	38.14993	13.48804	14.01872	77.80700

### b) PORCENTAJE REDUCCIÓN T SCORE CADERA

La comparación promedio para el porcentaje (%) de reducción en T Score Cadera se muestra en la Gráfica 9. En el caso del grupo tratado con Ácido Zoledrónico, el porcentaje (%) de reducción fue de 7.48 %; para el grupo Denosumab, este cambio de 44.63 %. El Anova no permitió inferir significancia estadística en la comparación (Tabla 8,  $p = 0.140987$ ). La Tabla 9 muestra otras medidas de resumen estadístico.



Gráfica 9. Análisis comparativo del porcentaje de reducción promedio en el T Score Cadera.

Tabla 8. Anova para el porcentaje de Reducción en el T Score Cadera entre los grupos de estudio.

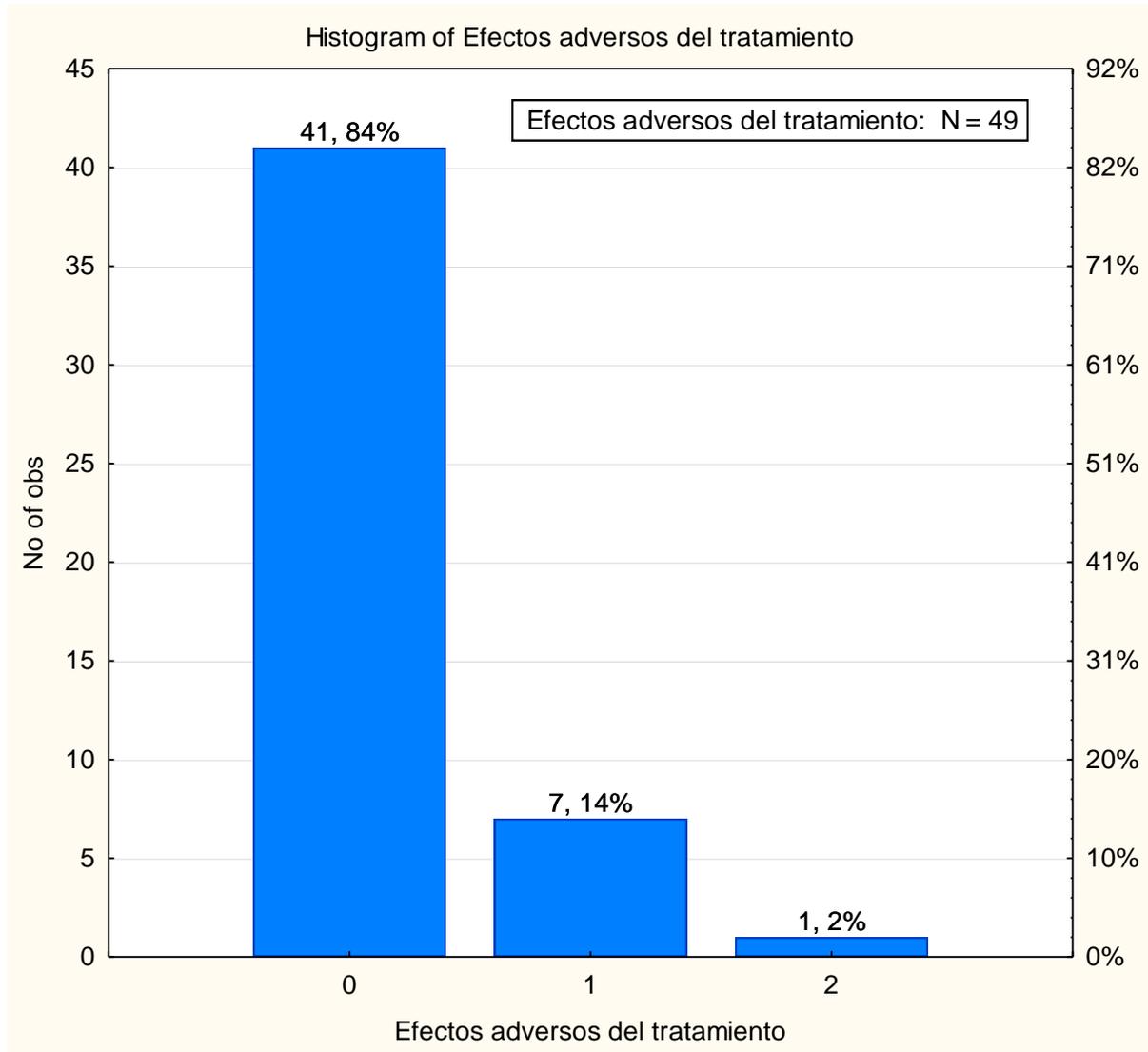
Univariate Tests of Significance for % DE REDUCCIÓN CADERA (DC1b_Osteoporosis in BD_Osteop_)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	18177.6	1	18177.5	4.411658	0.041087
TRATAMIENTO	9238.1	1	9238.14	2.24207	0.140987
Error	193656.4	47	4120.35		

Tabla 9. Medidas de resumen Estadístico en la comparación del porcentaje de reducción de T Score Cadera entre los grupos de estudio.

Descriptive Statistics (DC1b_Osteoporosis in BD_Osteop_AR)							
Effect	Level of Factor	N	% DE REDUCCIÓN CADERA Mean	% DE REDUCCIÓN CADERA Std.Dev.	% DE REDUCCIÓN CADERA Std.Err	% DE REDUCCIÓN CADERA -95.00%	% DE REDUCCIÓN CADERA +95.00%
Total		49	13.54594	65.01515	9.28788	-5.1286	32.22047
TRATAMIENTO	1) Acido Zoledrónico	41	7.48071	67.57306	10.55314	-13.8480	28.80940
TRATAMIENTO	2) Denosumab	8	44.63025	39.66235	14.02276	11.4717	77.78880

## IX. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

La prevalencia observada de eventos adversos en la muestra total, se muestra en la Gráfica 10. 41 (84 %) pacientes no reportaron eventos adversos. El síndrome pseudogripal se presentó en 7 (14 %) pacientes (del grupo de Ácido Zoledrónico) y un solo caso (2 %) correspondió a Osteonecrosis de mandíbula en el grupo de Denosumab.



Gráfica 10. Frecuencia observada de eventos observados en la muestra de estudio

0: No presentaron Eventos Adversos

1: Síndrome pseudogripal

2: osteonecrosis de mandubular

La Tabla 10, muestra la distribución de los eventos adversos observados en cada grupo de estudio. La correlación tuvo significancia estadística. La frecuencia más alta (87.5 %) de tales eventos ocurrió en el grupo tratado con Ácido Zoledrónico.

Tabla 10. Correlación entre Tratamiento y Efectos Adversos del Tratamiento.

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (DC1a_Osteoporosis in BD_Osteop_A)				
Marked cells have counts > 10				
TRATAMIENTO	Efectos adversos del tratamiento 0	Efectos adversos del tratamiento 1	Efectos adversos del tratamiento 2	Row Totals
1) Acido Zoledrónico	34	7	0	41
Column %	82.93%	100.00%	0.00%	
Row %	82.93%	17.07%	0.00%	
Total %	69.39%	14.29%	0.00%	83.67%
2) Denosumab	7	0	1	8
Column %	17.07%	0.00%	100.00%	
Row %	87.50%	0.00%	12.50%	
Total %	14.29%	0.00%	2.04%	16.33%
Totals	41	7	1	49
Total %	83.67%	14.29%	2.04%	100.00%

Statistics: TRATAMIENTO(2) x Efectos adversos del tratamiento(3) (DC1a_Osteoporosis in BD_Osteop_			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	6.507585	df=2	p=.03863
M-L Chi-square	6.136764	df=2	p=.04650

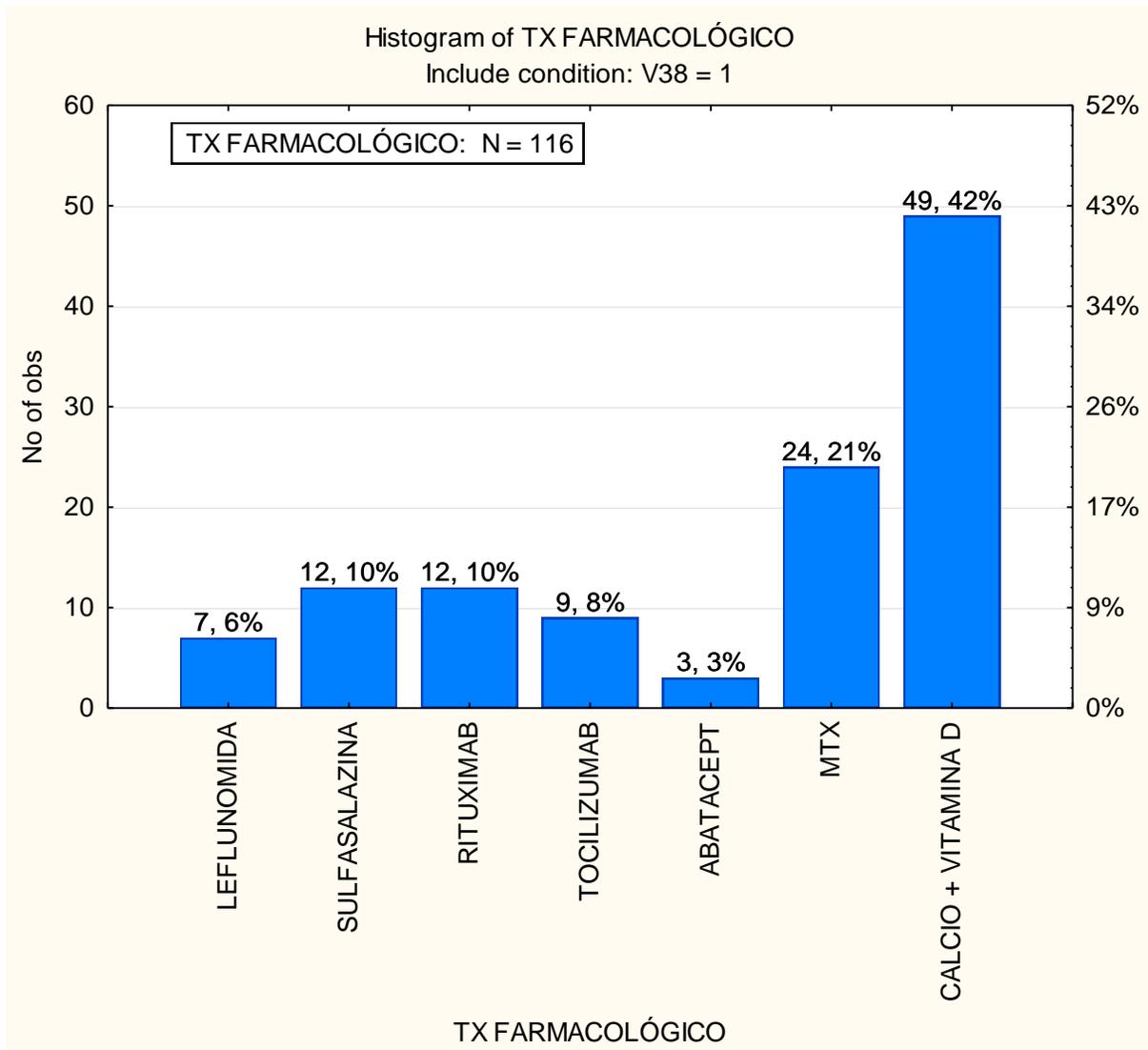
0: No presentaron Eventos Adversos

1: Síndrome pseudogripal

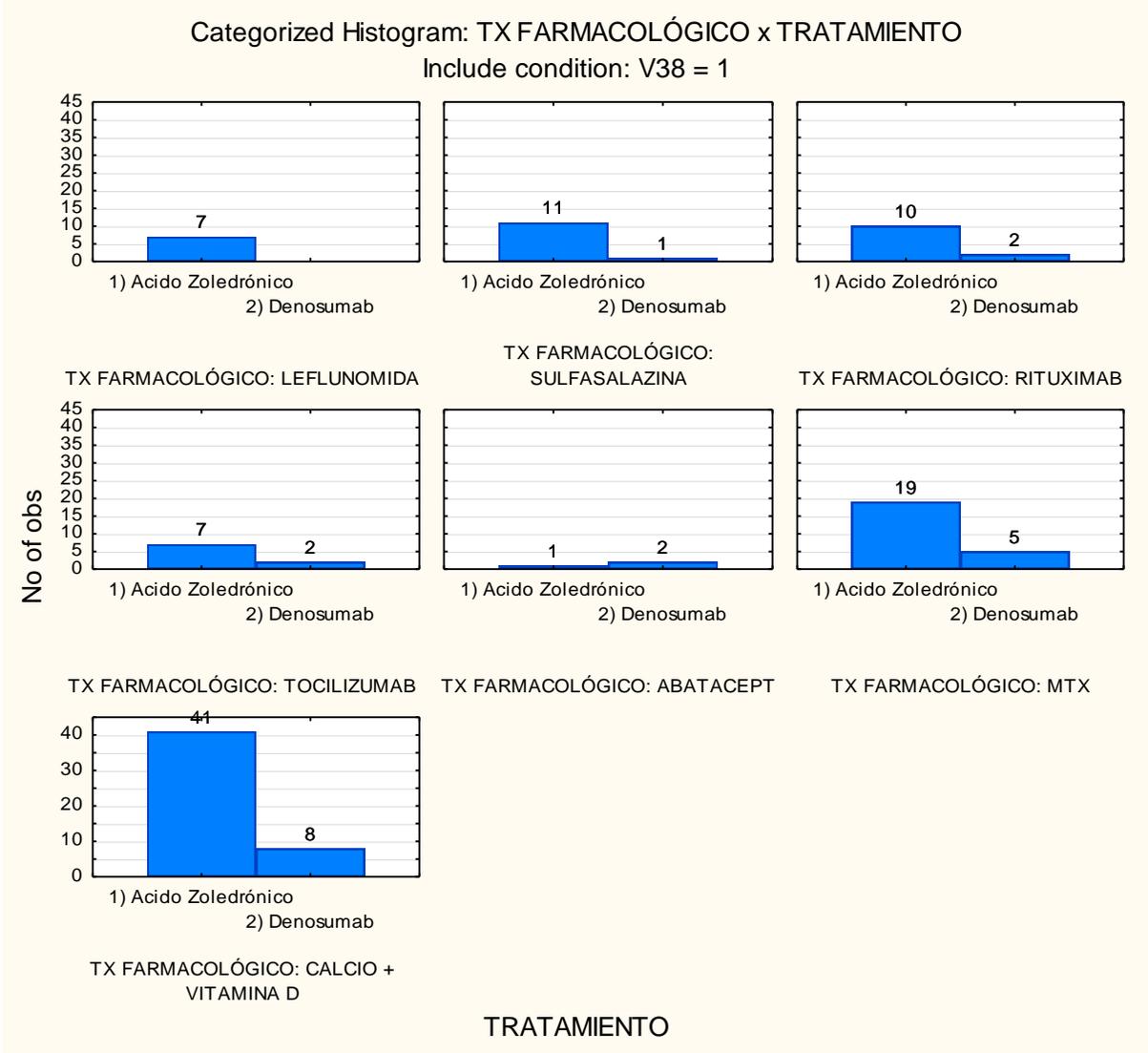
2: osteonecrosis de mandibular

## X. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los fármacos concomitantes reportados forman la siguiente lista: LEFLUNOMIDA, SULFASALAZINA, RITUXIMAB, TOCILIZUMAB, ABATACEPT, MTX, CALCIO + VITAMINA D. La frecuencia de su uso se reporta en la Gráfica 13. La distribución del uso de estos fármacos dentro de los grupos estudiados se presenta en la Gráfica 14.



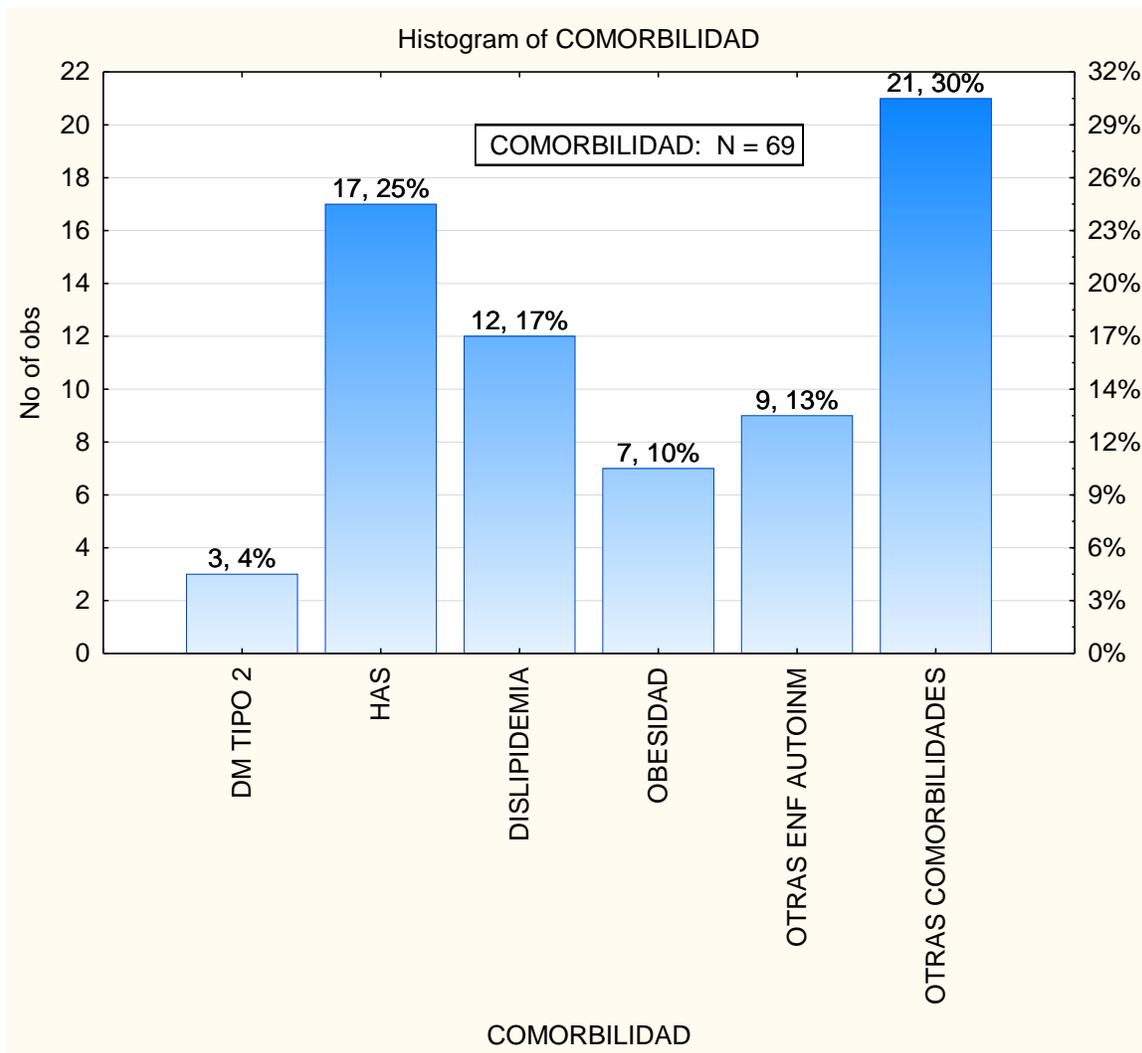
Gráfica 13. Frecuencia observada de los tipos de tratamiento farmacológico indicados



Gráfica 14. Distribución de la Frecuencia de los Tratamientos complementarios en cada grupo de estudio

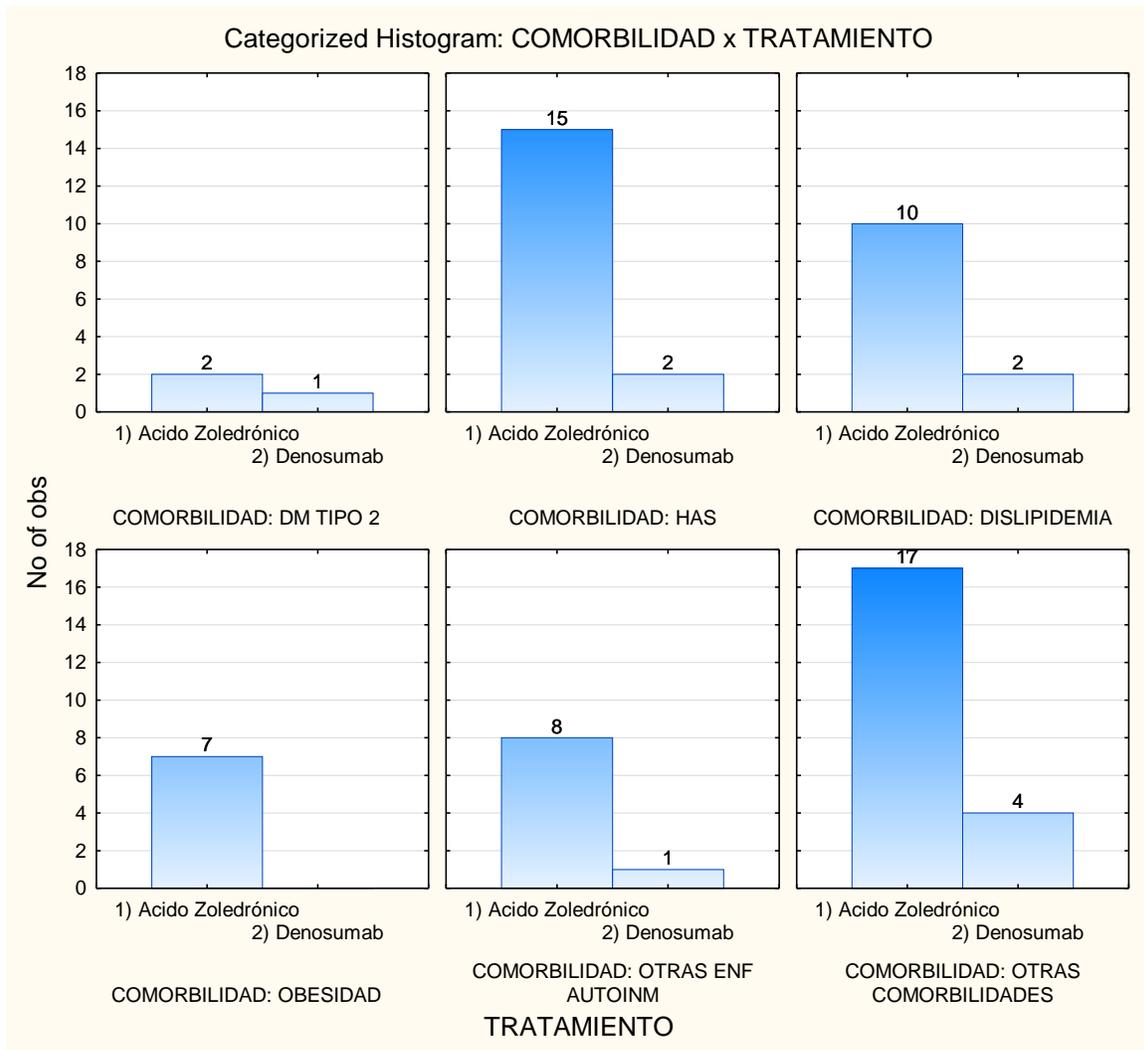
## XI. COMORBILIDADES

La Prevalencia de comorbilidades se muestra en la Grafica 11. Se describe la prevalencia par DM 2, HAS, Dislipidemia, Obesidad, Otras enfermedades autoinmunes y Otras comorbilidades, siendo este grupo el de más alta frecuencia (30%), correspondiendo a patologías como hipotiroidismo, osteoartritis, etc. seguido de HAS con 25 %. La distribución de estas comorbilidades en los dos grupos de estudio se ofrece en la Gráfica 12.



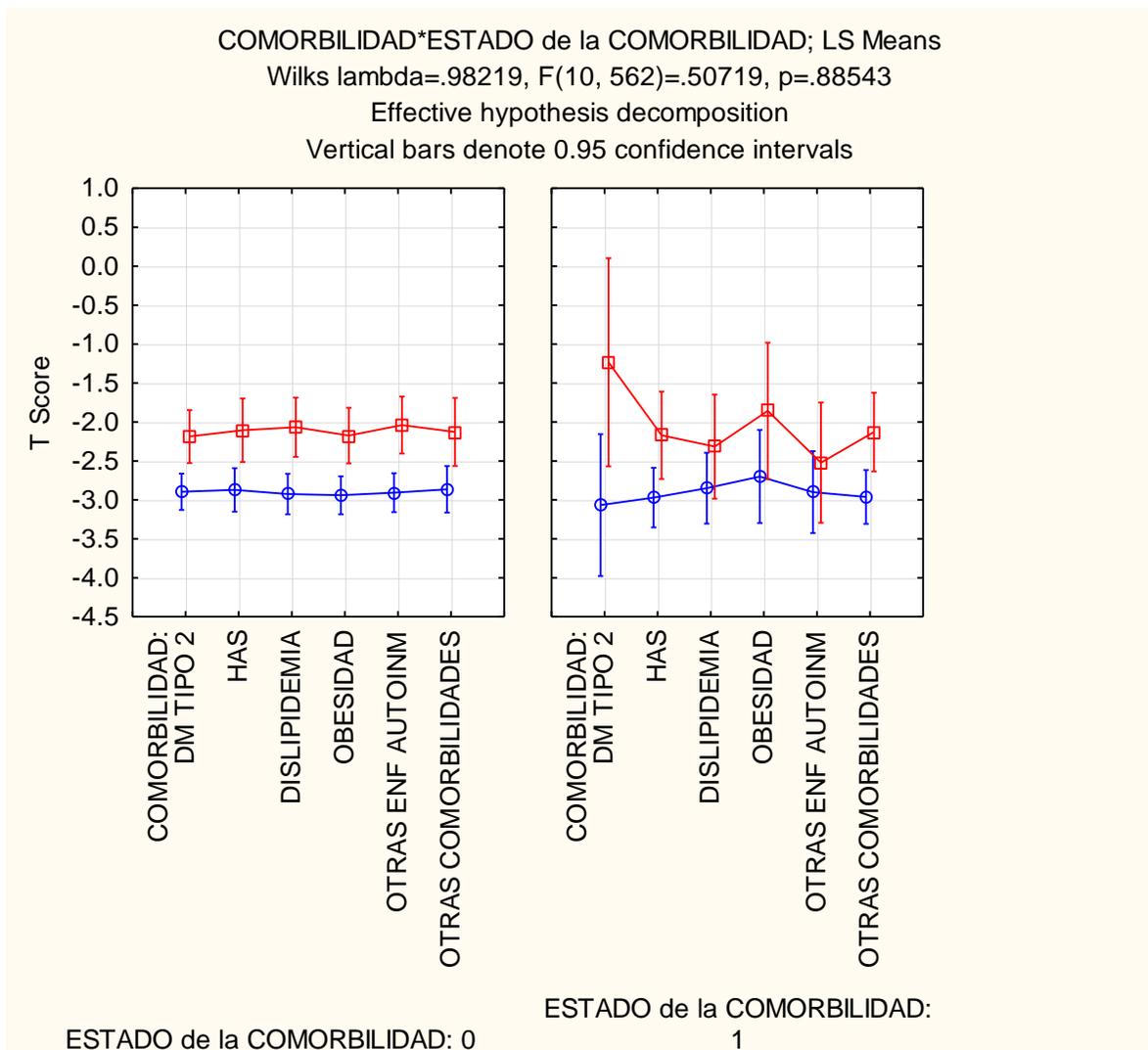
Gráfica 11. Frecuencia observada de la Comorbilidad

Gráfica 12. Distribución de la Comorbilidad observada en cada grupo de estudio.



## XII. IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

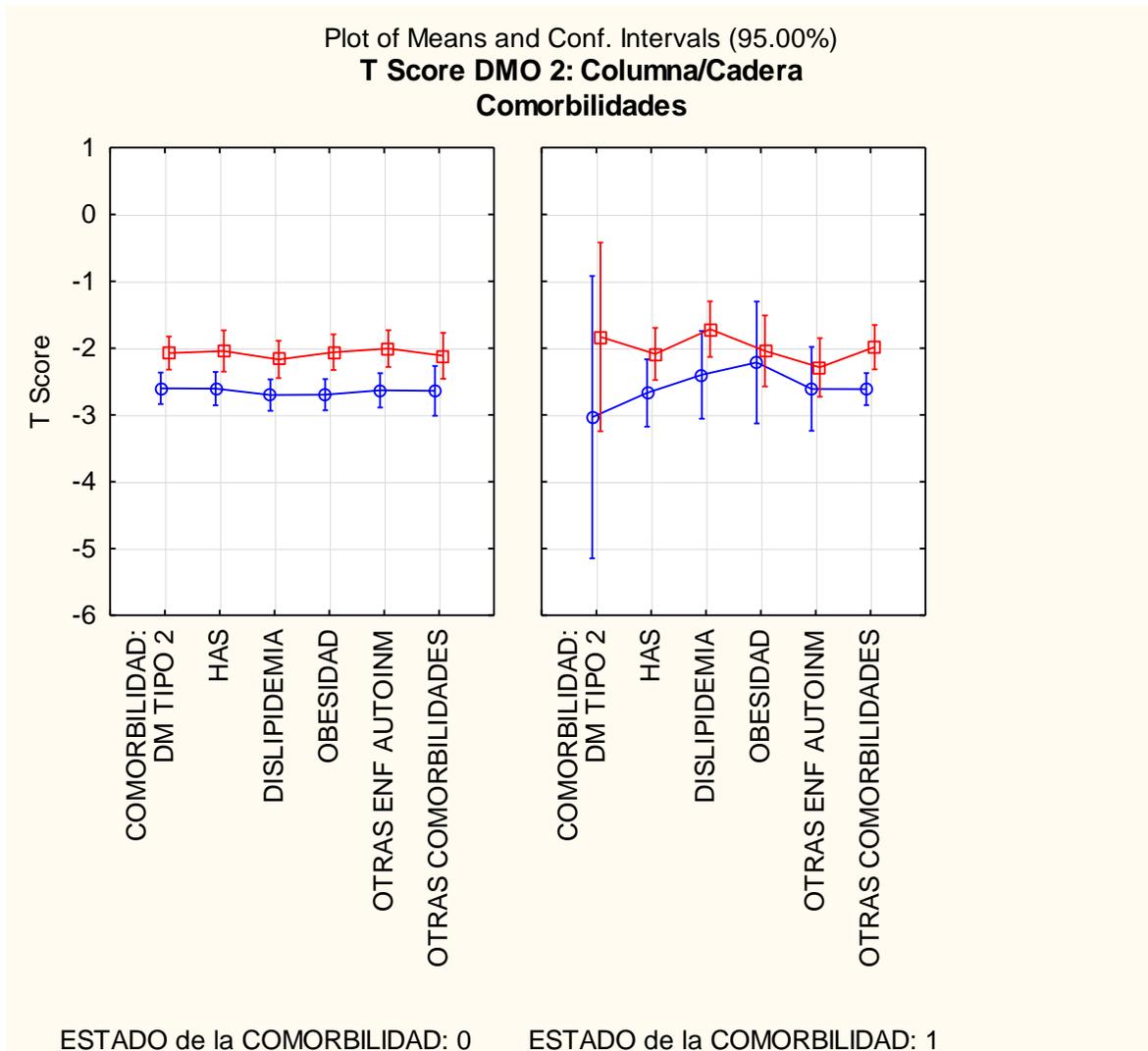
Se investigó estadísticamente el impacto de las comorbilidades en el rendimiento de eficacia de los dos tratamientos principales que se estudian. Bajo la presencia o ausencia de comorbilidades, se compararon ambos indicadores: T Score de Columna y T Score de Cadera. Esta comparación se realizó en los momentos DMO1, DMO2 y DMO3. Línea azul con línea azul para columna; línea roja con línea roja para cadera. En los tres casos de comparación, el Anova no reveló significancia estadística ( $p > 0.7189$ ). Lo que se traduce que la presencia de Comorbilidades no cambia el efecto de los tratamientos de base.



Gráfica 15. Análisis comparativo de la respuesta media de T Score Columna y Cadera ante la presencia o ausencia de comorbilidades. **DMO 1**. T Score de Columna: **Línea Azul**; T Score de Cadera: **Línea Roja**

Tabla 11. Anova para la comparación de la respuesta media de T Score Columna y Cadera ante la presencia o ausencia de comorbilidades

		Analysis of Variance (DC2b_Osteoporosis in BD_Osteop_AR.stw)						
		Marked effects are significant at p < .05000						
Variable	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
T SCORE COLUMNA DMO 1	0.702345	11	0.063845	181.5066	282	0.643641	0.099200	0.999916
T SCORE CADERA DMO 1	5.479475	11	0.498134	389.3205	282	1.380565	0.360818	0.969802



Gráfica 16. Análisis comparativo de la respuesta media de T Score Columna y Cadera ante la presencia o ausencia de comorbilidades. **DMO 2**. T Score de Columna: **Línea Azúl**; T Score de Cadera: **Línea Roja**

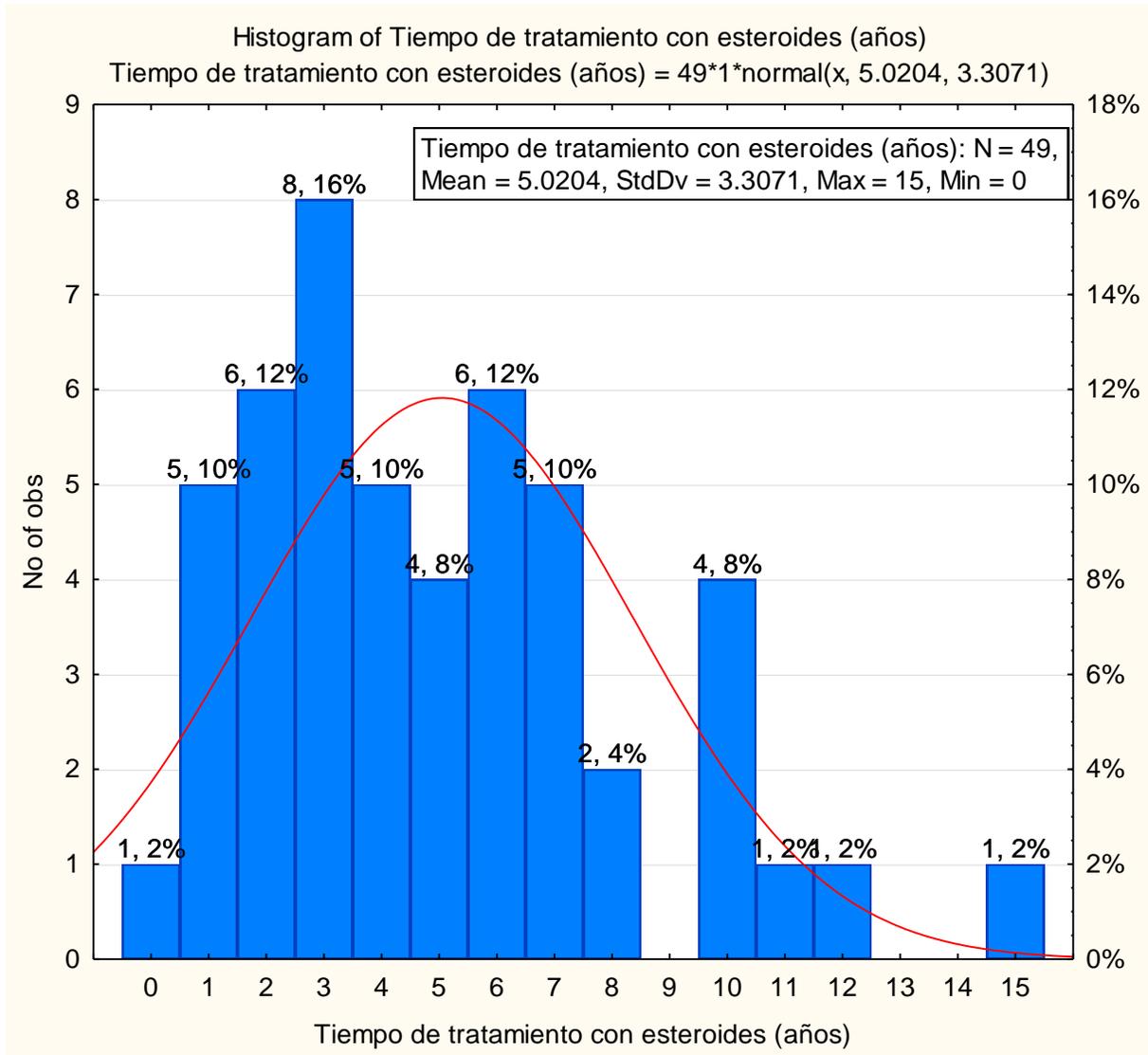


Tabla 13. Anova para la comparación de la respuesta media de T Score Columna y Cadera ante la presencia o ausencia de comorbilidades. DMO3

		Analysis of Variance (DC2b_Osteoporosis in BD_Osteop_AR.stw)						
		Marked effects are significant at p < .05000						
Variable	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
(3RA DMO) T SCORE COLUMNA	4.686007	11	0.426007	149.0885	252	0.591621	0.720056	0.718935
(3RA DMO) T SCORE CADERA	1.405895	11	0.127809	184.0923	252	0.730525	0.174955	0.998660

### XIII. TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTEROIDES EN AMBOS GRUPOS

La gráfica 18 presenta la distribución del tiempo de consumo de esteroides. En promedio, se observó  $5.02 \pm 3.30$  años en un rango de 0 a 15 años.



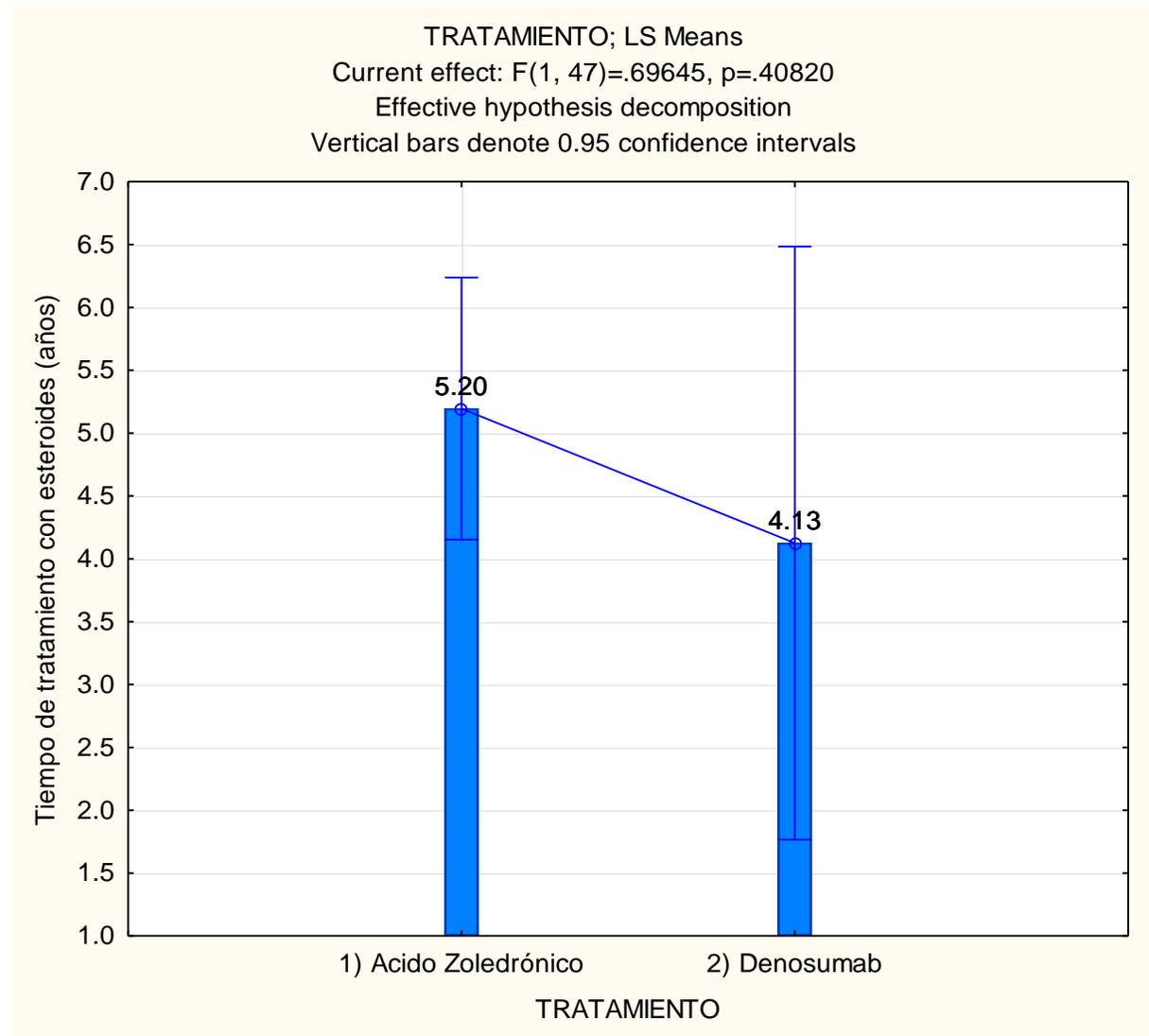
Gráfica 18. Distribución del Tiempo de tratamiento con Esteroides.

La Tabla 14, presenta la frecuencia observada de los años de uso de esteroides.

Frequency table: Tiempo de tratamiento con esteroides (años) (DC1a_Osteoporosis in BD_Osteop_AR)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	1	1	2.04	2.04
1	5	6	10.20	12.24
2	6	12	12.24	24.49
3	8	20	16.33	40.82
4	5	25	10.20	51.02
5	4	29	8.16	59.18
6	6	35	12.24	71.43
7	5	40	10.20	81.63
8	2	42	4.08	85.71
10	4	46	8.16	93.88
11	1	47	2.04	95.92
12	1	48	2.04	97.96
15	1	49	2.04	100.00
Missing	0	49	0.00	100.00

#### XIV. ANALISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTEROIDES EN AMBOS GRUPOS

El análisis comparativo del tiempo promedio de uso entre los grupos estudiados se muestra en la gráfica 19. Para el grupo con ácido Zoledrónico, el tiempo promedio fue de  $5.20 \pm 3.48$  años y para el grupo tratado con Denosumab el tiempo promedio fue de  $4.13 \pm 2.17$  años. El Anova no demostró que la diferencia fuese estadísticamente significativa.



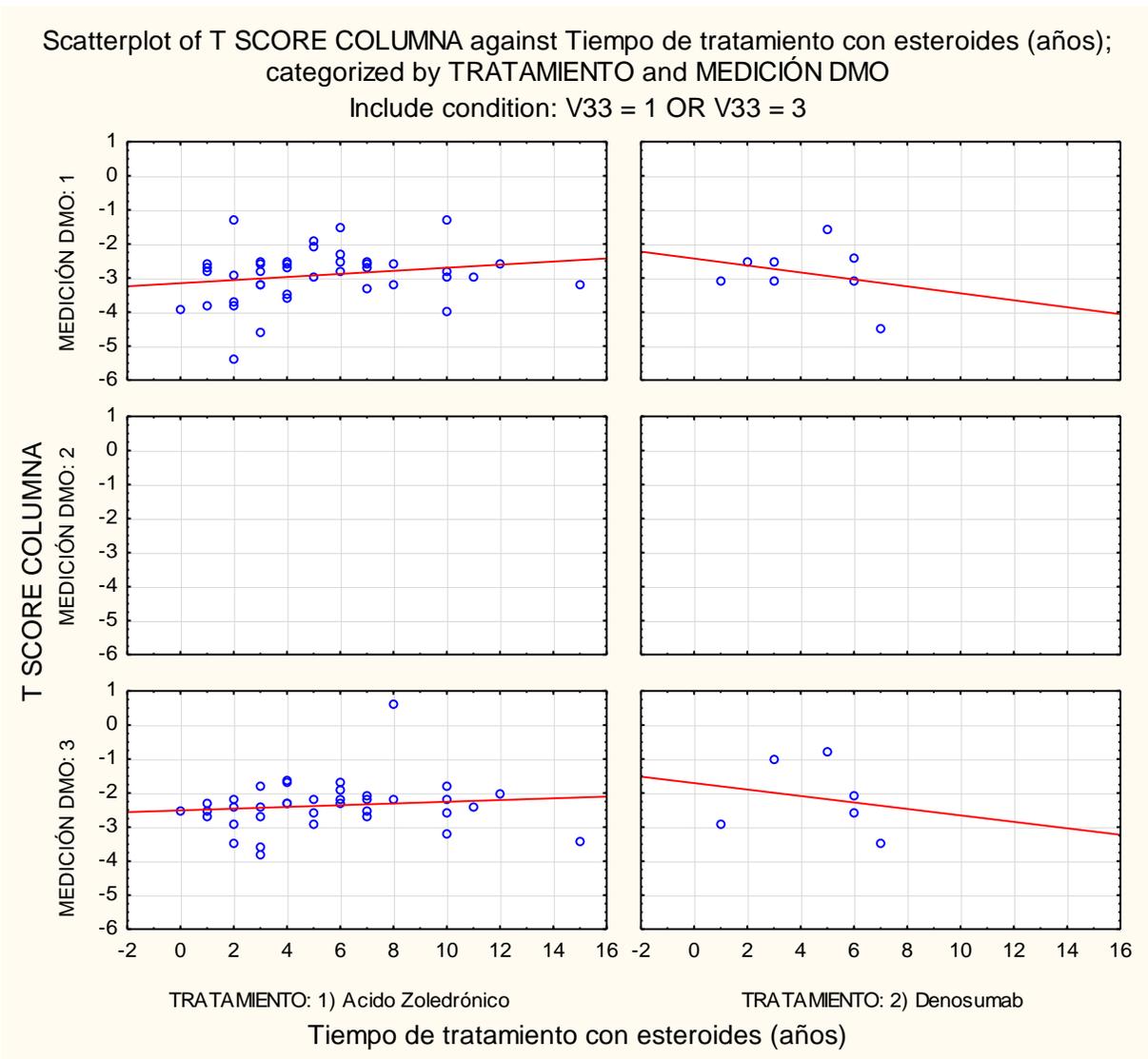
Gráfica 19. Análisis comparativo del Tiempo (años) de tratamiento con Esteroides en los grupos de estudio.

Tabla 15. Medidas de resumen estadístico para Tiempo de Tratamiento con Esteroides, según grupo de estudio.

Breakdown Table of Descriptive Statistics (DC1a_Osteoporosis in BD_Osteop_AR)								
N=49 (No missing data in dep. var. list)								
TRATAMIENTO	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Means	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) N	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Std.Dev.	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Minimum	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Maximum	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Q25	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Median	Tiempo de tratamiento con esteroides (años) Q75
1) Acido Zoledrónico	5.20	41	3.48	0.00	15.00	3.00	4.00	7.00
2) Denosumab	4.13	8	2.17	1.00	7.00	2.50	4.00	6.00
All Grps	5.02	49	3.31	0.00	15.00	3.00	4.00	7.00

**XV. IMPACTO DEL TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTEROIDES Y LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS**

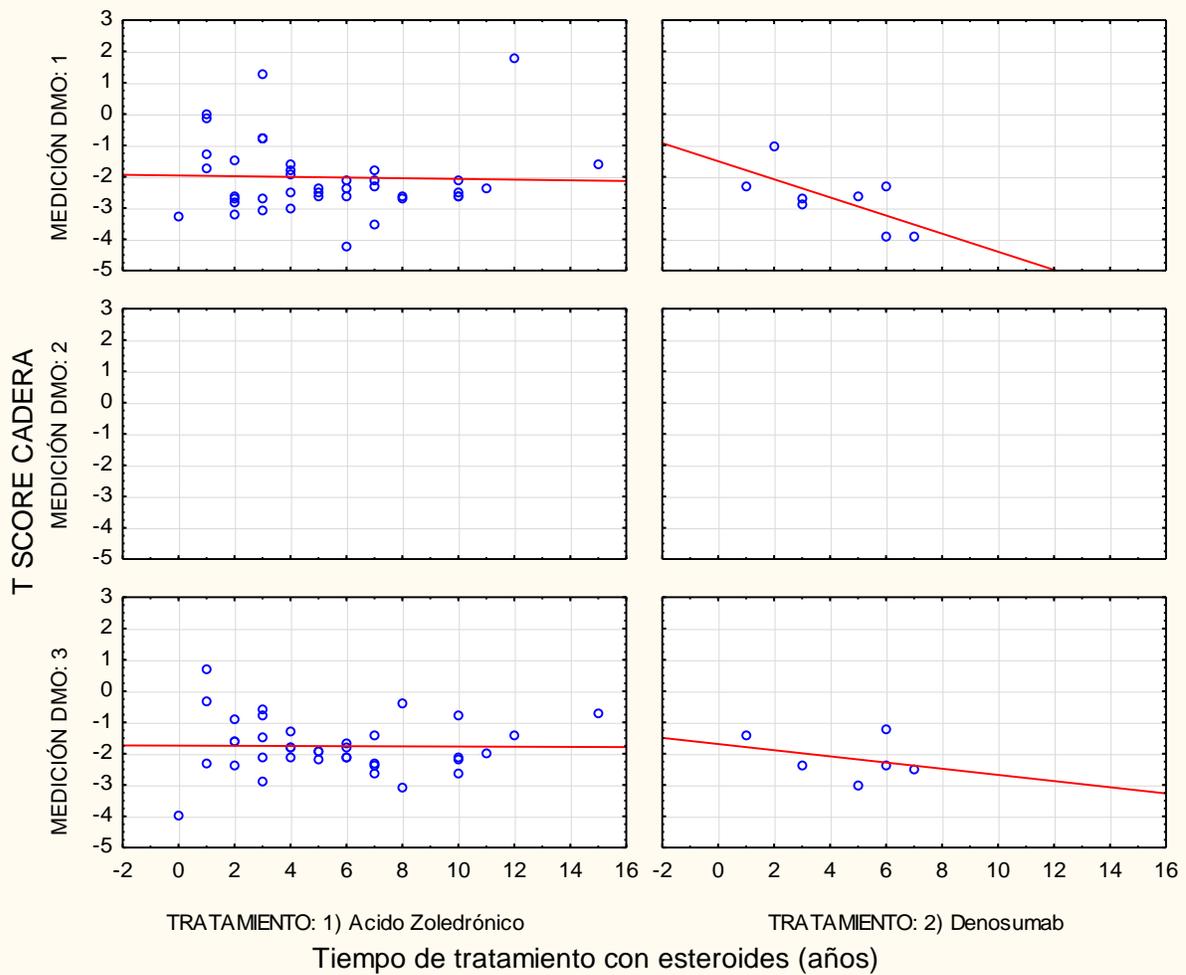
Se investigó con análisis de Regresión Lineal la existencia de una tendencia o patrón de comportamiento de los dos indicadores de eficacia estudiados: T Score Columna y T Score Cadera ante el tiempo de uso de Esteroides. Se construyeron diagramas de dispersión, mostradas en las Gráficas 20 para T Score Columna y Gráfica 21 para T Score Cadera. Las líneas de tendencia trazadas, revelan que para el grupo tratado con ácido Zoledrónico, T Score de columna y cadera no modifican su curso bajo la presencia del tiempo de consumo de esteroides; en cambio para el grupo tratado con Denosumab, hay evidencia muestral de la eficacia cae con el tiempo de consumo de esteroides. No fue posible estimar el nivel de significancia estadística, por el reducido número de pacientes tratados con Denosumab.



Gráfica 20. Análisis comparativo de la Tendencia de la eficacia de los tratamientos Acido Zoledrónico VS Denosumab ante el tiempo (años) de uso de Esteroides. **Columna**

Scatterplot of T SCORE CADERA against Tiempo de tratamiento con esteroides (años); categorized by TRATAMIENTO and MEDICIÓN DMO

Include condition: V33 = 1 OR V33 = 3



Gráfica 21. Análisis comparativo de la Tendencia de la eficacia de los tratamientos Acido Zoledrónico VS Denosumab ante el tiempo (años) de uso de Esteroides. **Cadera**

## 11. ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

Los hallazgos reportados en nuestro estudio corroboran los descritos en la literatura. En primer lugar, se observa que en ambos grupos existe una mejoría en los porcentajes de la DMO, siendo este mayor en el grupo de Denosumab, este incremento en la DMO de columna en tal grupo representa potencialmente un resultado significativo. Además, esto podría relacionarse a una mayor protección del riesgo de fracturas con el fármaco Denosumab, a pesar de que dicho objetivo, estuvo fuera del alcance de este estudio.

Comparado con estudios grandes como FREEDOM y HORIZON, en nuestro estudio, Denosumab mostro una reducción porcentual mayor en la DMO, mientras que con Ácido Zoledrónico la mejoría porcentual en la DMO fue similar a la reportada en dichos estudios.

En relación a los efectos adversos, como era de esperarse, los síntomas pseudogripales se presentaron en el grupo de Ácido Zoledrónico pero en una minoría de los pacientes, mientras que en el grupo de Denosumab se presentó un caso Osteonecrosis de Mandíbula el cual es congruente con los reportados en la literatura correspondiendo al 2% de los usuarios de Denosumab. Por lo tanto, podemos inferir que los efectos adversos son congruentes con los observados en grandes estudios randomizados controlados que evaluaron ambos medicamentos individualmente.

En cuanto a las comorbilidades, en nuestra población de estudio se reportó como las más frecuentes, las denominadas Otras Comorbilidades, entre las que destacan patologías como osteoartritis e hipotiroidismo, y en segundo lugar Hipertensión arterial sistémica, siendo que ninguna de las comorbilidades presentadas en los pacientes tuvo un impacto significativo en relación a la eficacia de ambos tratamientos.

En lo que concierne a la determinación del FARME más frecuentemente utilizado en este tipo de pacientes, Metotrexato fue el fármaco más utilizado en las pacientes con Artritis Reumatoide en nuestro grupo de estudio

Finalmente, el tiempo de exposición a esteroides en la población estudiada fue en promedio de  $5.02 \pm 3.30$  años en un rango de 0 a 15 años. Con un análisis de regresión lineal se investigó la existencia de una tendencia o patrón de comportamiento de los dos indicadores de eficacia estudiados: T Score Columna y T Score Cadera ante el tiempo de uso de Esteroides, evidenciándose que en el grupo de Denosumab hay evidencia muestral de que la eficacia cae con el tiempo de consumo de esteroides, no sucediendo lo mismo en el grupo de ácido Zoledrónico.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Broadus, A.E. (2003). Mineral balance and homeostasis. In "Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism" (M. J. Favus, ed.), pp. 105–111. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C.
2. J. Uceda montañés. Artritis reumatoide y osteoporosis. Servicio de reumatología. hospital universitario virgen del roció. Sevilla. reemo vol 9 pag 70-77
3. Zhu Y et al., The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review, Journal of Orthopaedic Translation, <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.08.004>
4. Nam-Kyong Choi, PhD, Daniel H. Solomon, MD, MPH1,4, Theodore N. Tsacogianis, et al. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: A cohort study. J Bone Miner Res. 2017 March ; 32(3): 611–617.
5. Brown, E. M., and MacLeod, R. J. (2001). Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.* 81, 239–297.
6. Feher, J. J. (2017). *Quantitative human physiology: an introduction*. Academic press.
7. Rizzoli, R., & Bonjour, J. P. (2006). Physiology of calcium and phosphate homeostases. In *Dynamics of bone and cartilage metabolism* (pp. 345-360). Academic Press.
8. Rizzoli, R., Fleisch, H., and Bonjour, J. P. (1977). Effect of thyroparathyroidectomy of calcium metabolism in rats: role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Am. J. Physiol.* **233**, E160–164.
9. Lopez-Hilker, S., Dusso, A. S., Rapp, N. S., Martin, K. J., and Slatopolsky, E. (1990). Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am. J. Physiol.* **259**, F432–437.
10. Hoenderop, J. G., Nilius, B., and Bindels, R. J. (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiol. Rev.* **85**, 373–422.
11. Coronado-Zarco R et al., Non-pharmacological interventions for osteoporosis treatment: Systematic review of clinical practice guidelines, Osteoporosis and Sarcopenia, <https://doi.org/10.1016/j.afos.2019.09.005>
12. Mullen MB, Saag KG, Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.09.005>
13. Sapir-Koren, R., & Livshits, G. (2017). Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. *Bone*, 103, 102–115. doi:10.1016/j.bone.2017.06.020
14. Orsolini, G., Fassio, A., Rossini, M., Adami, G., Giollo, A., Caimmi, C., ... Gatti, D. (2019). EFFECTS OF BIOLOGICAL AND TARGETED SYNTHETIC DMARDs ON BONE LOSS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Pharmacological Research*, 104354. doi:10.1016/j.phrs.2019.104354
15. Alejandro, P., & Constantinescu, F. (2017). A Review of Osteoporosis in the Older Adult. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(1), 27–40. doi:10.1016/j.cger.2016.08.003
16. Alejandro P, Constantinescu F. A Review of Osteoporosis in the Older Adult: An Update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(3):437–451. doi:10.1016/j.rdc.2018.03.004
17. Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM. Update on Osteoporosis. *Prim Care.* 2019;46(1):175–190. doi:10.1016/j.pop.2018.10.014
18. Holick, M. F. (2003). Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In "Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of

- Mineral Metabolism” (M. J. Favus, ed.), pp. 129–137. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C.
- 19 Feldman, D., Malloy, P. J., and Gross, C. (2001). Biology, action, and clinical implications. *In* “Osteoporosis” (R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, eds.), pp. 257–303. Academic Press, San Diego, CA.
  - 20 Lemann, J., and Favus, M. J. (2003). Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphate. *In* “Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism” (M. J. Favus, ed.), pp. 93–97. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C.
  - 21 Hefti, E., Trechsel, U., Fleisch, H., and Bonjour, J. P. (1983). Nature of calcemic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in experimental hypoparathyroidism.
  - 22 Mundy, G. R., Chen, D., and Oyajobi, B. O. (2003). Bone remodeling. *In* “Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism” (M. J. Favus, ed.), pp. 46–58, American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C.
  - 23 Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev.* **21**, 115–137.
  - 24 Martin, T. J., and Rodan, G. A. (2001). Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. *In* “Osteoporosis” (R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, eds.), pp. 361–371. Academic Press, San Diego, CA.
  - 25 Hofbauer, L. C., and Schoppet, M. (2004). Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* **292**, 490–495.
  - 26 Peacock, M., Robertson, W. G., and Nordin, B. E. (1969). Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet* **1**, 384–386.
  - 27 Nordin, B. E., and Peacock, M. (1969). Role of kidney in regulation of plasma-calcium. *Lancet* **2**, 1280–1283.
  - 28 Friedman, P. A. (2000). Mechanisms of renal calcium transport. *Exp. Nephrol.* **8**, 343–350.
  - 29 Raisz L. G. (2005). Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation*, 115(12), 3318–3325. <https://doi.org/10.1172/JCI27071>
  - 30 Athanasios D Anastasilakis, Stergios A Polyzos and Polyzois Makras, Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Therapy of endocrine disease. European Journal of Endocrinology* (2018) 179, R31–R45
  - 31 Cepeda I. et al. “Adherencia al tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide en el CMN 20 de noviembre” Issste. Tesis de grado. 2019